

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**NÖROKRİTİK HASTALARDA AZOT BALANSI, KAS KAYBI
VE KLİNİK SONUÇLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Sekine TURAN

TRABZON- 2023

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**NÖROKRİTİK HASTALARDA AZOT BALANSI, KAS KAYBI
VE KLİNİK SONUÇLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sekine TURAN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hülya ULUSOY**

TRABZON – 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, bu çalışmanın planlanması ve yapılmasında katkı sağlayan, içtenliği ve ilgisini yakından hissettiğim, başta tez hocam Prof. Dr. Hülya ULUSOY'a ve bölümümüzün değerli öğretim üyelerine,

Yoğun çalışma temposunda beraber çalıştığım dostluk ve yardımlarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD'daki tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, hemşirelere, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına;

Asistanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren yanımda olan eşkıdemlerim sevgili Dr. Bengünur ÖZDEMİR ve Dr. Cansu KOCA'ya;

Beraber çalıştığımız süre boyunca dostluk ve yardımlarını benden esirgemeyen, takım çalışmasının ne demek olduğunu bana her seferinde yeniden gösteren çalışmanın her aşamasında çok büyük emeği olan Melda KANGALGİL'e;

Beni büyüten, karşılıksız emek veren, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan, unvanımda en büyük paya sahip sevgili annem Nursen TURAN ve canım babam Hüseyin TURAN'a, kız kardeşlerime ve abilerime;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sekine TURAN

ÖZET

NÖROKRİTİK HASTALARDA AZOT BALANSI, KAS KAYBI VE KLİNİK SONUÇLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Giriş ve amaç: Kritik hastalarda kas kaybı riski özellikle ilk 7-10 gün oldukça yüksektir ve yatış süresince vücut kompozisyonları ciddi değişiklik göstermektedir. Nörokritik hastalarda protein katabolizması ve akut kas kaybının klinik sonuçları olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada nörokritik hastaların azot balansları ve rektus femoris kas ultrasonu ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkisi araştırılmıştır.

Materyal ve metod: Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde klinik prospektif gözlemsel bir araştırma olarak planlanmıştır. Nisan 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında nörokritik hastalık tanılı 44 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarındaki 1. ve 10. günler kas ultrasonu ve antropometrik ölçümleri değerlendirilmiş; 3. ve 7. günlerde azot balansları hesaplanmıştır. Hastaların on gün süresince kalori/protein alımları ve yoğun bakım ünitesindeki taburculuklarında Glaskow Sonuç Skoru ile prognozları değerlendirilmiştir. Hastaların prognoz riskini etkileyen faktörlerin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen hastaların %54.5'i erkek ve ortalama yaşları 47.2 ± 18.1 'dir. Hastaların kalori/protein alımları ile azot balanslarının ilişkili olduğu bulunmuştur. Hastalar azot balansı takip ölçümlerinde iyileşme olup olmamasına göre iki gruba ayrılmış ve azot balansındaki iyileşme ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmemiştir. Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda on gün süresince gelişen kas kaybındaki artışın kötü prognoz riskini artırdığı belirlenmiştir.

Sonuç: Nörokritik hastalarda kalori/protein alımı ile azot balansı ilişkilidir. Ayrıca hastaların kas kaybındaki artış prognozu olumsuz etkilemektedir. Hastalara azot balansına göre tıbbi beslenme desteğinin sağlanmasına ve akut kas kaybının önlenmesine yönelik randomize-kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Yoğun Bakım, Nutrisyon, Azot Balansı, Kas Kaybı, GOS

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN NITROGEN BALANCE, MUSCLE LOSS AND CLINICAL OUTCOMES IN NEURO-CRITICAL PATIENTS

Aim and scope: In critically ill patients, the risk of muscle loss is high, particularly in the first 7-10 days, and their body composition significantly changes during hospitalization. It was reported that protein catabolism and acute muscle loss may cause worse clinical outcomes in neuro-critical patients. In this study, it was evaluated that the relationship between nitrogen balances, rectus femoris muscle ultrasound and clinical outcomes was investigated in neurocritical patients.

Materials and methods: This study was designed as a clinical prospective observational study in Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit. This study included 44 patients with the neurocritical disease between April 2021 and May 2022. Muscle ultrasound and anthropometric measurements were performed on days 1 and 10, and nitrogen balance was calculated on days 3 and 7 of the intensive care unit. The calorie/protein intake during ten days of hospitalization were recorded, Glaskow Outcome Score and prognosis were evaluated on discharge from the intensive care unit. Univariate and multivariate logistic regression analysis were performed for investigating prognostic factors.

Results: The mean age was 47.2 ± 18.1 years and 54.5% of the patients were male. It was found that there was a correlation between the calorie/protein intake and nitrogen balance. The patients divided into two groups: the patients with improved nitrogen balance and the patients without improved nitrogen balance. There was no statistically significant difference in terms of prognosis between these two groups. Increased muscle loss during ten days of hospitalization was founded as predictive factor for poor prognosis in the multivariate logistic regression analysis.

Conclusion: There is a correlation between protein/calorie intake and nitrogen balance in neurocritical patients. In addition, the increase in muscle loss affects the prognosis negatively at discharge from the intensive care unit. Randomized controlled clinical studies are required to evaluate medical nutritional therapy according to nitrogen balance for preventing acute muscle loss.

Keywords: intensive care, muscle loss, nitrogen balance, nutrition, GOS

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMA DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nörokritik Hasta Tanımı ve Prognostik Değerlendirmesi	3
2.2. Kritik Hastada Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	4
2.2.1 NRS 2002	4
2.2.2 mNUTRIC	5
2.3. Kritik Hastalarda Tıbbi Beslenme Tedavisi	5
2.3.1 Enerji Gereksinimin Hesaplanması	6
2.3.2 Protein Gereksinimin Hesaplanması	7
2.4. Yoğun Bakım İlişkili Kas Zayıflığı	9
2.5. Kritik Hastada Kas Kaybının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	10
2.5.1 Bilgisayarlı Tomografi	11
2.5.2 Biyoempedans Teknikleri	11
2.5.3 DEXA	12
2.5.4. Ultrasonografi	12
3.MATERYAL VE METOD	13
4.BULGULAR	22
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇLAR	43
7.KAYNAKLAR	45

KISALTMA DİZİNİ

APACHE-II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
ARK	: Arkadaşları
ASPEN	: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (Amerikan Parenteral ve Enteral Nutrisyon Derneği)
BİA	: Biyoelektrik Impedans Analizi
BEBİS	: Beslenme Bilgi Sistemi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DEXA	: Dual Enerji X-ray absorbsiyometri
DİC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EN	: Enteral Nutrisyon
ESICM	: The European Society of Intensive Care Medicine (Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği)
ESPEN	: European Society For Clinical Nutrition And Metabolism (Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği)
g	: Gram
g/dl	: Gram / Desilitre
GKS	: Glasgow Koma Skoru
GOS	: Glaskow Sonuç Skoru
ICU-AW	: Yoğun Bakım İlişkili Kas Zayıflığı (Intensive Care Unit-Acquired Weakness)
INR	: International Normalized Ratio
IQR	: Interquartile Range
İL-6	: İnterlökin-6
mNUTRIC	: Modified Nutrition Risk in Critically III Score (Modifiye Kritik Hastalarda Nutrisyon Risk Skoru)
NUTRIC	: Nutrition Risk in Critically III Score (Kritik Hastalarda Nutrisyon Risk Skoru)

NMBA	: Nöromusküler Blokör Ajan
NRS-2002	: Nutrition Risk Screening-2002 (Nütrisyonel Risk Tarama-2002)
OAB	: Ortalama Arteriyal Basınç
ÖRN	: Örnek
PN	: Parenterel Nütrisyon
RF	: Rektus Femoris
RF-CSA	: Rektus Femoris Cross-Sectional Area
RQ	: Respiratory Quotient (Solunum Katsayısı)
SAK	: Subaraknoid Kanama
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi)
SS	: Standart Sapma
TPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
UUN	: İdrar Üre Azotu
VB	: Ve Benzeri
VCO₂	: Birim Zamanda Ekspire Edilen CO ₂ Volümü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VO₂	: Birim Zamanda Tüketilen Oksijen Volümü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Glaskow Sonuç Skoru	16
Tablo 2. Hastaların Azot Balanslarındaki İyileşme Durumu ile Yoğun Bakım Ünitesine Başvuru Öncesi Özellikleri	22
Tablo 3. Hastaların Azot Balanslarındaki İyileşme Durumu ile Primer Hastalıklarına İlişkin Özellikler	23
Tablo 4. Hastaların Azot Balanslarındaki İyileşme Durumu ile Yoğun Bakım Ünitesine Başvurudaki Fizyolojik ve Nutrisyonel Risk Skorlamaları	24
Tablo 5. Hastaların Vital Bulguları ve Biyokimyasal Parametreler	24
Tablo 6. Hastaların Azot Balanslarındaki İyileşme Durumu ile 10 Gün Süresinde Aldıkları Medikal ve Vitamin/Mineral Tedavileri	25
Tablo 7. Hastaların Azot Balanslarındaki İyileşme Durumu ile Yoğun Bakım Ünitesine Başvurudaki Ultrason ve Antropometrik Ölçümleri	25
Tablo 8. Hastaların 1. ve 10. Günlerdeki Ultrason ve Antropometrik Ölçümleri	26
Tablo 9. Hastaların Azot Balanslarındaki İyileşme Durumu ile 10 Gün Süresinde Aldıkları Nutrisyonel Tedavileri	28
Tablo 10. Hastaların 3. ve 7. Günlerdeki Azot Balansları	29
Tablo 11. Hastaların 3. ve 7. Gündeki Azot Balanslarının Ultrason ve Antropometrik Ölçümlerler Arasındaki Korelasyonu	29
Tablo 12. Hastaların 3. ve 7. Gündeki Azot Balanslarının Kalori ve Protein Miktarı, Kümülatif Denge ve Yeterliliğine Göre Korelasyonu	30
Tablo 13. Hastaların 3. ve 7. Gündeki Azot Balanslarının Medikal Tedavileri Arasındaki İlişki	31
Tablo 14. Hastaların Azot Balanslarındaki İyileşme Durumu ile Yoğun Bakım Ünitesindeki Klinik Sonuçları	32
Tablo 15. Hastaların Azot Balanslarındaki İyileşme Durumu ile MV, YBÜ ve Hastanede Kalış Süreleri	33
Tablo 16. Glaskow Sonuç Skoruna Göre Hastaların Kötü Prognoz Riskinin Univariante Regresyon Analizi	33
Tablo 17. Glaskow Sonuç Skoruna Göre Hastaların Kötü Prognoz Riskinin Multivariate Regresyon Analizi	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta Seçim Şeması	21
Şekil 2. Ultrason ile Rektus Femoris Kası Ölçümü	25
Şekil 3. RF-CSA Ölçümü	25
Şekil 4. Antropometrik Ölçümler	26
Şekil 5. Hastaların 10 Gün Süresince Ultrason ve Antropometrik Ölçümlerindeki Yüzde Değişimleri	33



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kritik hastalarda kas ve yağsız doku kaybı riski diğer hasta popülasyonlarına kıyasla daha yüksektir. Bu hastalarda kas kaybının kompleks nöroendokrin yanıt, hastalık şiddeti, enfeksiyon, sepsis, sitokin salınımı, insülin direnci, kortikosteroid kullanımı, polinöropati, immobilite ile beslenme durumu ve tıbbi beslenme tedavisini içeren çok faktörlü bir süreç olduğu düşünülmektedir (1, 2). Kritik hastalarda yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki 7-10 gün, katabolizmanın ve kas yıkımının oldukça yüksek olduğu bir dönemdir (3).

Nörokritik yoğun bakım hastalarında ise sık görülen hipermetabolizma ve protein katabolizması klinik sonuçları ve hasta sonlanımını olumsuz etkilemektedir. Nörokritik hastalarda mevcut beslenme standartları, katabolik durumun üstesinden gelmek için gerekli olan yeterli protein gereksinimini sağlamamaktadır, bu durumun muhtemelen kas kaybına ve nöromotor iyileşmenin uzun vadeli bozulmasına yol açtığı düşünülmektedir (4). Ayrıca, nörokritik hastalarda optimal protein alım düzeyi de belirlenmemiştir (5). Azot balansına göre protein verilen hastaların alım düzeyleri, son kılavuzlar ve uzman görüşlerinin önerilen miktarına (2.0-2.5 g/kg/gün) yakın olup bu düzeyin klinik sonuçlarda iyileşme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6-8). Bununla birlikte ESPEN (Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Birliği) Yoğun Bakım Hastalarında Beslenme Tedavisi Rehberi'nde; protein gereksinimi ile ilgili çalışmaların metodoloji farklılıklarından dolayı çelişkili sonuçlar olduğunu, ancak hastaların genel olarak 1,3 g/kg/gün protein gereksinimi olduğunu bildirmiştir (3). Ayrıca yoğun bakım hastalarında 2,0-2,5 g/kg/gün protein alımının da güvenli olduğu ve düşük kas kütlesi olan hastaların veya kas kaybı açısından riskli hastaların belirlenerek daha yüksek protein verilmesinin daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği yönünde veriler de bulunmaktadır (9). Özetle kritik yoğun bakım hastalarında tedavi sürecinde optimal protein alım düzeyleri net olarak belirlenmemiştir ve literatürde çelişkili sonuçlar yer almaktadır.

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların yatış süreleri boyunca vücut kompozisyonları ciddi değişiklik göstermektedir. Parry ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların yoğun bakıma kabulünü takip eden ilk 10 gün içinde kas kalınlıklarının %30

azaldığını belirlemişlerdir (10). Yoğun bakım hastalarının enerji ve protein alımının kas kütlesi değişimi ile ilişkisini inceleyen sistematik bir derlemede, bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların oldukça sınırlı olduğu ve bu konuda önerilerin geliştirilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (2).

Bu araştırma kapsamında nörokritik yoğun bakım hastaları; yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra on gün boyunca takip edilmiş; 1. ve 10. günler vücut kompozisyonundaki değişimleri (ultrason ile belirlenen kas kütlesi ve antropometrik ölçümleri) değerlendirilmiş; 3. ve 7. günlerde 24 saatlik azot balansları hesaplanmıştır. Hastaların kas kayıpları ve antropometrik ölçümlerindeki değişimlerinin; protein alım düzeyleri ve azot balansları ile ilişkisi değerlendirilmiş olup klinik sonuçlarla ilişkili risk faktörleri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nörokritik Hasta Tanımı ve Prognostik Değerlendirmesi

Nörokritik hasta, damarsal bozukluklara, künt veya kesici travmaya bağlı olarak beyinde gelişen, nöroşirürji veya nöroloji uzmanları tarafınca değerlendirilen, hayatı tehdit eden, yoğun bakımda takip ve resüsitasyon gereksinimi olan hasta popülasyonu olarak tanımlanmaktadır (11). En yaygın olarak travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama, intraserebral kanama, serebrovasküler olay ve çeşitli nedenlere bağlı hipoksik beyin hasarı olan birincil nörolojik tanısı olan hastalarda bu tanım kullanılmaktadır (12). Bu tanım, mortalite riskinin erken klinik değerlendirmesini, olası fonksiyonel sonuçlarını ve önerilen klinik planının önemini vurgulamaktadır.

Şiddetli beyin hasarı tespit edilen hastalar genellikle zamana duyarlı müdahaleler gerektirir ve bu müdahaleler gecikmeden yapılmalıdır. Hastaların uygulanan tedaviden fayda sağlayıp sağlayamayacağı kararı için fizyolojik stabilizasyon ve gözlem dönemi gerekmektedir. Olası nörolojik iyileşmenin boyutuna bakılmaksızın, eşlik eden hastalıklar için organ desteğinin sağlanması ve gözlemlenmesi için özellikle entübe edilen hastaların yoğun bakım ünitesinde hava yolu, solunum veya dolaşım takibi yapılmalı ve stabilite sağlanması gerekmektedir (12).

Gözlem periyodu sırasında, terapötik amaç, nörolojik prognozu iyileştirmek için kardiyorespiratuar stabilite sağlamasıdır. Kardiyorespiratuar stabiliteye rağmen hastanın nörolojik fonksiyonu bozulmaya devam ederse, multidisipliner ekip bunun yaşamı sürdürme tedavilerinin kesilmesi kararı için uygun bir tetikleyici olduğunu düşünebilir. Hasta iyileşme belirtileri gösteriyorsa, yıkıcı beyin hasarı bulguları gözlenmiyorsa, tedavi sınırlama kararını yeniden gözden geçirmelidir. Tedavinin amaç ve hedeflerinin iletilmesi tutarlı olmalıdır. Aileye ve ekip üyelerine en başından itibaren klinik ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Yoğun bakım ünitesine kabul gerçekçi olmayan beklentileri artırabilmektedir. Hastanın ailesi, en olası sonuç olan ölümle dahil tüm klinik kötüleşmeler ve beklentiler konusunda bilgilendirilmelidir. Bu ek süre prognozun kesinliğini artıracaktır (11).

2.2. Kritik Hastada Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

ESPEN 2017 yılındaki beslenme terminolojisi rehberinde beslenme bozukluklarını beşe ayırmıştır. Bunlar; malnütrisyon, sarkopeni ve kırılgnlık, obezite, mikro besin ögesi anormallikleri ve refeeding sendromudur (13). Beslenme tedavisi sürecinin ilk adımı hastanın nütrisyonel riskinin ve durumunun belirlenmesidir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen tüm hastaların, kabulden sonraki ilk 48 saat içinde beslenme riskinin belirlenmesi gerekmektedir (3). Beslenme riskini ve durumunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler/araçlar geliştirilmiştir. Yoğun bakım hastalarında ise en sık kullanılan nütrisyonel risk tarama araçları NRS-2002 (Nutrition Risk Screening) ve NUTRIC (Nutrition Risk in Critically III Score) skorudur. Bu skorlama araçları kritik hasta popülasyonunda kullanılması, beslenme riski yüksek olan hastaları belirleyebilmekte olup ASPEN (American Society For Parenteral And Enteral Nutrition) bu araçların kullanımını önermektedir (14). ESPEN ise 2019 yoğun bakım rehberinde kritik hastaların beslenme durumunun belirlenmesi için; belirli bir beslenme yöntemi belirleninceye kadar, yoğun bakım ünitesinde malnütrisyonun değerlendirilmesi için genel klinik değerlendirme yapılması gerektiğini önermektedir. Bu değerlendirme ile anamneze, yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce kilo kaybı veya fiziksel performansta azalma olup-olmadığına, fizik muayenede vücut kompozisyonunun genel durumuna ve mümkünse kas kütlesi ve kuvvetine bakılması gerektiğini bildirmektedir (3).

2.2.1. NRS 2002

NRS-2002 ön değerlendirme ve esas değerlendirme olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Ön değerlendirmede beden kütle indeksi, son üç ayda kilo kaybı, besin alımındaki azalma ve hastalık bilgisine dayanmaktadır. İkinci aşamada ise hastanın beslenme durumundaki bozulma ve hastalık şiddetiyle beraber yaş faktörünün eklenerek nütrisyonel risk belirlenmektedir (15). Daha yüksek bir NRS skoru daha uzun hastanede yatış süresiyle, komplikasyon artışıyla, hastane maliyetlerinin artışıyla, daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (16).

2.2.2. mNUTRIC

Beslenme riskini ölçmek için birçok risk skoru ve değerlendirme aracı bulunmaktadır, ancak hiçbiri özel olarak YBÜ (Yoğun Bakım Ünitesi) hastaları için tasarlanmamıştır. Kritik hastalar yüksek beslenme riski taşımaktadırlar ve uygulanan beslenme tedavilerine farklı yanıt vermektedirler. Kritik Hastalarda Beslenme Riski (NUTRIC) skoru YBÜ hasta popülasyonu için özel olarak geliştirilmiştir. NUTRIC skoru hastanın yaşı, hastanede kalış süresi, APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II), SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment), komorbidite durumu, IL-6 (Interlökin-6) düzeylerine bakılarak hesaplanmaktadır. Yüksek NUTRIC skoru ve mortalite durumu arasında ilişki bulunmaktadır (17). Ancak NUTRIC skorundaki değerlendirme kriterleri arasında IL-6 düzeyinin olması ve IL-6 parametresinin düzenli bir şekilde yoğun bakım hastalarında ölçülmemesi nedeni ile mNUTRIC (Modified Nutrition Risk in Critically III Score) skoru geliştirilmiştir. mNUTRIC skoru ≥ 5 olan hastalar yüksek malnütrisyon riski olarak sınıflandırılmaktadır (18).

2.3. Kritik Hastalarda Tıbbi Beslenme Tedavisi

Kritik hastada beslenme durumun değerlendirilmesi ve tıbbi beslenme tedavisi kompleks bir süreçten oluşmaktadır (3). Yoğun bakım ünitesinde tedavi alan tüm hastalar için, özellikle 48 saatten uzun süreli yatış öngörülüyorsa tıbbi beslenme tedavisi planlanmalıdır. Yemek yiyebilen kritik hastalarda öncelikle oral diyet tercih edilmelidir. Eğer oral alım mümkün değilse erken beslenme ilk 48 saat içerisinde hastalara enteral nütrisyon (EN) başlanmalıdır. Oral ve EN için kontrendikasyon varlığı durumunda, PN üç ile yedi gün içinde uygulanmalıdır. Ağır malnütrisyonlu hastalarda EN kontrendikasyonu varsa, hastayı beslememek yerine erken ve ilerleyici parenteral nütrisyon (PN) desteği başlanabilir. Aşırı beslenmeyi önlemek için, kritik hastalarda erken tam EN ve PN kullanılmamalı, aşamalı bir şekilde planlanmalıdır. (3). ESICM (Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği) rehberi de ESPEN'e benzer şekilde önerilerde bulunmuştur. Bu öneriler; oral diyet mümkün değilse, hastalar ilk 48 saat içinde EN için düşünülmesi; EN kontrendikasyon yoksa başlatılması ve EN yavaş (10-20 ml/saat) başlatılmalı ve gastrointestinal semptomlarının izlenmesiyle dikkatli bir şekilde ilerletilmesi şeklindedir (19).

Optimal beslenme tedavisinin uygulanabilmesi için geliştirilmiş protokoller ve standart operasyon prosedürlerini içeren sistematik bir yaklaşımın kullanılarak bu beslenme tedavisinin planlanması, başlatılması, izlemi ve komplikasyonların saptanması gerekmektedir (20). Beslenme tedavisine metabolik yanıt çeşitli nedenlerle izlenmelidir. Bunun en önemli nedeni, uygun olmayan beslenme tedavisinin hastalara zarar vermesi ve fizyolojik dengeyi değiştirebilmesidir. Beslenmenin uygunsuz başlanması yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olmaktadır. Örnek olarak beslenme tedavisinde kullanılan ürünün yağ, elektrolit veya vitamin içerik oranlarının uygun olmaması nedeniyle verilen beslenme ürününe bağlı olarak metabolik, enfeksiyöz ve mekanik komplikasyonlar görülebilmektedir (20).

Kritik hastalıklarda beslenme tedavisinin izlenmesinde ana hedefleri şunlardır:

1. Uygun beslenme desteğinin planlanması ve öngörüldüğü şekilde seçilmesini sağlamak.
2. Tahmini enerji ve protein gereksinimlerinin karşılanmasını sağlamak.
3. Olası herhangi bir komplikasyondan kaçınmak veya erken tespit etmek.
4. Beslenmeye yanıtı değerlendirmek.
5. Spesifik elektrolit veya mikro besin eksikliklerini tespit etmek.
6. Özel kayıplar (örn. drenler, renal replasman tedavisi) veya patolojiler (örn. majör yanıklar) nedeniyle risk altındaki hastaların yakın takibini yapmak (20).

2.3.1. Enerji Gereksinimin Hesaplanması

Yaşamın sürdürülmesi için substratların oksidasyonu ile açığa çıkan enerjiye ihtiyaç vardır. Ana enerji kaynakları; karbonhidratlar, proteinler ve yağlar olarak üç grupta toplanırlar. Beslenme tedavisinin hedeflerini belirlemek için enerji gereksinimleri belirlenmelidir. Enerji gereksinimleri basit formüller (25–30 kcal/kg/d), yayınlanmış öngörücü denklemler veya indirekt kalorimetre aracılığıyla hesaplanabilmektedir (14).

Enerji harcamasının yaklaşık üçte ikisini, istirahatte hayati fonksiyonlarda kullanılan enerji harcaması oluşturmaktadır. Yaklaşık %20-30'u aktivite ile ilgilidir. Genç aktif kişilerde yüksek, daha yaşlı ve yetişkinlerde daha azdır. Enerjinin %5-10'u ise termojenez için kullanılır (21). Enerji gereksiniminin belirlenmesindeki altın

standart indirekt kalorimetri ölçümüdür. İndirekt kalorimetri; oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini ölçme prensibine dayanarak enerji harcamasını hesaplar. Enerji harcaması, substratların (protein, karbonhidratlar, yağ) ve diyetle bağlı termojenezin metabolik işlenmesiyle harcanan enerjiye karşılık gelen termojenezi içerir. Substrat kullanımının türü ve oranı, karbondioksit üretiminin oksijen tüketimine (VCO_2 / VO_2) bölünmesiyle hesaplanan solunum katsayısı (RQ- Respiratory Quotient) tarafından yansıtılır. Bu, her substrat için farklıdır ve karbonhidrat için 1, protein için 0.8, yağ için 0.7 ve karışık diyet için yaklaşık 0.85 olarak kabul edilmektedir.

Klinik pratikte genellikle indirekt kalorimetri bulunmadığı için tahmine dayalı denklemler kullanılmaktadır (21). Bu denklemler, antropometrik ölçümler [ağırlık, boy, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) veya yağsız kütle], yaş, cinsiyet, hastalıkla ilgili koşullar veya bu faktörlerin kombinasyonlarına dayalı hesaplanmaktadır. Sağlıklı, normal kilolu yetişkinlerde Harris-Benedict denklemleri dinlenme enerji harcamasını tahmin etmek için en iyi denklemler arasında görünmektedir. (21). Yoğun bakım hastalarında enerji gereksinimi indirekt kalorimetri ile belirlenemediği ve tahmine dayalı denklemlerin kullanıldığı durumlarda; yoğun bakım ünitesinde kalışın ilk haftası için izokalorik beslenme yerine hipokalorik beslenme tercih edilmelidir (3).

2.3.2. Protein Gereksinimin Hesaplanması

Yoğun bakım ortamında protein, yara iyileşmesi, immün fonksiyonunun desteklenmesi ve yağsız vücut kütlelerinin korunması için en önemli makro besin ögesi olarak görünmektedir. Kritik hastaların çoğu için, protein gereksinimleri enerji gereksinimlerinden orantılı olarak daha yüksektir ve bu nedenle standart enteral ürünler (yüksek Non-Protein Kalori Nitrojeni:azot oranına sahip olan) aracılığı ile karşılanamamaktadır (14).

2.3.2.1. Azot Balansı

Beslenme tedavisinin ve verilen protein desteğinin yeterliliği değerlendirmek için azot balansının belirlenmesi klinisyenler arasında “altın standart” olma eğilimindedir. Azot balansı, azot alımı ve atılımı arasındaki farktır. Klinik uygulamada

azot balansının belirlenmesinde çeşitli formüller kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan formüllerden biri aşağıdaki gibidir (5, 22).

Azot Balansı: $[\text{Toplam Protein Alımı (g/gün)}/6,25 - \text{İdrar Üre Azotu (g/gün)}/0,85] - 2$

Proteinlerin azot miktarı, proteinin kalitesine veya proteindeki esansiyel amino asitlerin miktarına bağlıdır. Proteinin ortalama %16 nitrojen içerdiği kabul edilmekte ve denklemdeki nitrojen alımı: protein alımı/6.25 hesabını açıklamaktadır (23). İdrarla üre olmayan nitrojen atılımı, yaklaşık iki gramdır ve azot balansının hesaplamasında kullanılan 4 g'lık "değişkenlik faktörünün" bir parçası olarak kabul edilmektedir. İdrarla atılan üre olmayan nitrojenler; amonyak, kreatinin, ürik asit, peptitler, pürinler, kreatin, 3-metilhistidin ve diğer amino asitler gibi maddelerdir. Sonuç olarak denklemde protein kaynağından gelen %16 nitrojen içeriği, idrarla atılan üre olmayan nitrojenden gelen yaklaşık 2 g nitrojen ve dışkı, deri ve diğer hissedilmeden kaybedilen yaklaşık 2 g nitrojen hesaplanmaktadır (5, 22, 24).

Azot balansının hesaplanması için 24 saatlik idrar, dışkı ve diğer kayıpların tam ve eksiksiz takibi, toplanması ve kaydedilmesi gerekmektedir. Pratik olarak, hastanın sadece idrar toplanmakta ve analiz edilmektedir, dışkı ve drenaj gibi diğer kayıplar kaydedilmekte ancak analiz için laboratuvara gönderilmemektedir.

2.3.2.2. Vücut Ağırlığına Dayalı Hesaplamalar

Protein ihtiyacının değerlendirmesinde kullanılan azot balansı ile ilgili veriler yetersiz olduğundan vücut ağırlığına dayalı denklemler protein gereksiniminin belirlenmesine kullanılabilir (14). Bununla birlikte kritik hastalıkta optimal protein gereksinimi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. (3) ESPEN; kritik hastalık sırasında, günde 1.3 g/kg protein önerirken; ASPEN 1.2-2.0 g/kg protein miktarını önermektedir. Zusman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yüksek protein alımının (>1,3 g/kg) kritik hastalarda sağ kalımı iyileştirdiği, her 1 g protein için %1 oranında mortaliteyi düşürdüğü bildirilmiştir (25, 26).

2.4. Yoğun Bakım İlişkili Kas Zayıflığı

YBÜ ilişkili zayıflığın patofizyolojisi, insanlarda altta yatan mekanizmaların çalışmasını karmaşıklaştıran pratik ve etik konular nedeniyle tam olarak anlaşılmamıştır (27-29).

Kas atrofisi; kritik hastalığın katabolik durumu, anabolik hormonların azalması ve katabolik hormonların artmasıyla ve immobilizasyon/denervasyona bağlı mekanik yüklenme, yoğun bakım hastalarında miyojenik orijinli zayıflığa katkıda bulunan belirgin kas kaybını açıklamaktadır. Ubikuitin-proteazom sistemi gibi aktive edilmiş proteolitik sistemler tarafından hızlandırılan yıkıma karşı azaltılmış bir protein sentezi protein döngüsünü bozmakta ve kas kaybına neden olmaktadır (30, 31).

Yapısal kas değişiklikleri: Kas dokusunda inflamasyon, myofibrillerin yağ dokusuna dönüşümü, nekroz veya fibrozis görülebilmektedir (31).

Mikrodolaşım bozuklukları: Lökosit ekstrasvazasyonu ve doku infiltrasyonuna bağlı lokal sitokin üretiminde artış ve buna bağlı gelişen vazodilatasyon ve kapiller geçirgenlik artışı ile interkapiller mesafede ödem oluşmaktadır (28, 33). Bu değişiklikler perfüzyon ve oksijen iletimini tehlikeye atmaktadır. Hipoperfüzyon nöronal hasara, aksonal dejenerasyona ve terminal motor aksonların kronik membran depolarizasyonuna katkıda bulunmaktadır (27).

Biyoenerji üretimindeki başarısızlık: Mitokondriye yetersiz oksijen sunumu, enerji üretimini tehlikeye atabilir. Kritik hastalıktaki mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş oksijen sunumundan ziyade inflamasyon, hiperglisemi ve serbest radikaller tarafından oluşturulan doğrudan mitokondriyal hasara bağlı olarak oksijen kullanımının bozulması ile açıklanmaktadır (34). İşlevsiz mitokondri sadece enerji teminini tehlikeye atmakla kalmaz, aynı zamanda serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin üretimini de arttırmakta, makromoleküler ve organel hasarının kısır döngüsünü ortaya çıkarmaktadır (27).

Yetersiz otofaji aktivasyonu: Artan otofaji, kas atrofisine katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Ancak kritik hastalıklarda otofajinin yetersiz olması hücrel hasara neden olmaktadır (35). Bozulmuş hücrel ürünlerin yetersiz temizlenmesi, kas

fonksiyonunu tehlikeye atan dejeneratif değişikliklerle sonuçlanmakta ve böylece YBÜ kaynaklı zayıflığa katkıda bulunmaktadır (31, 35).

Membran ve iyon kanalı disfonksiyonu: YBÜ kaynaklı zayıflığı olan hastalarda sodyum kanalı inaktivasyonu sinir ve kas hücrelerinin uyarılabilirliğini azalttığı düşünülmektedir (34). Değişen hücre içi kalsiyum homeostazı ayrıca uyarma-kasılma eşleşmesini etkileyerek kas kasılmasının bozulmasına katkıda bulunmaktadır (27).

Merkezi sinir sistemi tutulumu: Motor nöronların koordineli tekrarlayan uyarılma başarısızlığı, aksonlardaki elektriksel arıza ve sinir-kas eşleşmesinden daha önce gelen bir olabileceğini düşündürmektedir (28).

Yoğun bakım ilişkili edinilmiş zayıflıkta değiştirilemez faktörler: yüksek hastalık şiddet skoru, sepsis, multiorgan yetmezliği, uzun süreli mekanik ventilatörde takip, yüksek laktat düzeyi, uzun süreli yoğun bakım yatışı, kadın cinsiyet, yaş olarak sayılabilir (36, 37). Değiştirebilir faktörler ise: hiperglisemi, uzun süreli immobilizasyon, parenteral beslenme tedavisi, ilaçlar (vazopresörler, nöromusküler blokörler, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, bazı antibiyotikler, sedatif ajanlar) olarak gösterilebilir (37-39).

2.5. Kritik Hastada Kas Kaybının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Yoğun bakımda takip edilen kritik hastalar, taburculuk sonrasında sarkopeni, kas kütlelerinde ve kas kuvvetinde azalma açısından yüksek risklidir (30). Yoğun bakımda kalış sırasında nispeten kısa bir süre içinde büyük miktarlarda yağsız vücut kütlesi ve yağ kütlesi kaybedilebilir.

Kritik hastaların beslenme durumları ve beslenme risklerinin saptanması, tıbbi beslenme tedavisinin planlanması ve izlemi için çeşitli skorlamalara, fonksiyonel parametrelere ve görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (40). Ancak hospitalize hastalarda kullanılan el kavrama gücü gibi yöntemlerin kritik hastalarda ölçülmesi mümkün olmamaktadır (41). Kritik hastalarda vücut kompozisyonunun belirlenmesi ve izleminde kullanılacak yöntemlerin güvenilir, hızlı ve uygulanabilir olmalı ve hastaya zarar vermemelidir. Bu kapsamda özellikle görüntüleme yöntemlerinin kullanımı umut vericidir. Bu yöntemlerden bilgisayarlı tomografi (BT),

kas-iskelet ultrasonu ve biyoelektrik empedans analizi gibi yöntemlerle yağsız vücut kütleini ölçümü ve takibi yapılabilmektedir. Farklı yöntemlerin avantajları ve dezavantajları bulunmakla beraber bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (40, 41).

2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi

BT, vücut kompozisyonunu ölçebilmekte ve vücudun farklı bölgelerini ayrıntılı olarak gösterebilmektedir. BT görüntüleme kas içi, derialtı, karın içi organların yağ oranlarını; iskelet kasları ve iç organların ayrımını tanımlayabilmektedir (40). Dokuların x ışınlarını farklı düzeyde tutması nedeniyle bu ayrım yapılabilmektedir. Dokuların radyo yoğunluğu Hounsfield Birimi (HU) olarak dokularda özel denklemler kullanılarak hesaplanmaktadır (41).

BT taramalarının dezavantajları olarak yüksek radyasyon maruziyeti, yoğun bakımda tedavi gören kritik hastaların üniteden transport edilmesinde yaşanabilecek lojistik zorluklar (sedasyon desteği, mekanik ventilatör ihtiyacı, vb.), bilgisayarlı tomografi tarayıcı çözünürlüğüne çekim uygunsuzluğu, görüntüleme sırasındaki hasta pozisyonun uygunsuz olarak sayılabilmektedir (40). Klinik ortamda kullanımı pratik değildir.

2.5.2. Biyoempedans Teknikleri

Biyoempedans analizi (BİA), vücudun iletken ve iletken olmayan sıvı ve doku bileşenlerini ayırt etmek için elektrik akımı kullanma prensibine dayanmaktadır. Yağ, kemik ve hava dolu alanlar elektrik akımlarını zayıf iletirken, kas ve kan gibi su ve elektrolitten zengin dokular elektrik akımını güçlü iletmektedir. Elektrotlar, vücuttan geçen elektrik akışını empedans veya kapasitansa göre algılayabilmektedir. Avantajları arasında ucuz olması, radyasyon içermemesi, erişilebilir ve yatak başında uygulanabilir olması sayılabilir. Dezavantajları arasında kritik hastalar için uygulanma zorluğu, değişkenlere göre uygulanabilir denklem ve algoritma yetersizlikleri bulunmaktadır (41).

2.5.3. DEXA

İki farklı enerjili foton üreten radyograf tüpü tarafından hastaya x ışını gönderilmekte ve bu ışınlar bir dedektör tarafından toplanmaktadır. Yoğun ve kalın doku daha fazla elektron tutar ve dedektöre daha az fotonun geçmesini sağlar ve bir yazılım tarafından tanımlama yapılır. Hastaya ulaşan farklı yoğunluktaki ışınlar kemik ve yumuşak doku ayrımını yapar. Avantajları arasında radyasyon maruziyetinin düşük olması, doğrulanmış bir sistem kullanılması, bölgesel veya tüm vücudun değerlendirilmesi sayılabilir. Ancak uygulama araştırma ortamı dışında rutin olarak mevcut değildir (40).

2.5.4. Ultrasonografi

Ultrason, yüksek frekanslı ses dalgalarının boyutuna ve vücutta yayılma hızlarına göre bir görüntü oluşturmaktadır. Radyasyon içermemesi ve yatak başında uygulanabilmesi sarkopeni ve/veya malnütrisyon değerlendirmek için avantaj sağlamaktadır (42, 43). Vücut kas kütlelerini değerlendirmek için fasyal sınırları olan, erişilebilir kas grupları kullanılmaktadır (10).

Kasın kalitesinin belirlenmesinde ekojeniteye ve kasın ultrason dalgalarını yansıtmasına bakılmaktadır. Sağlıklı doku minimal düzeyde yağ ve fibröz doku içermektedir ve bu nedenle çok az ses yansıması olmaktadır. Artmış kas ekojenitesi, hastalık durumunu yansıtan kas içi yağ ve fibröz doku ile ilişkili olduğu; düşük ekojenitenin yüksek kas yoğunluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ultrason probunun doku yüzeyine uygulanma açısı ve taranan görüntünün yönü (uzunlamasına veya enine) gibi etkenlerde ekojenite ölçümlerini değiştirebilmektedir (10, 40, 44).

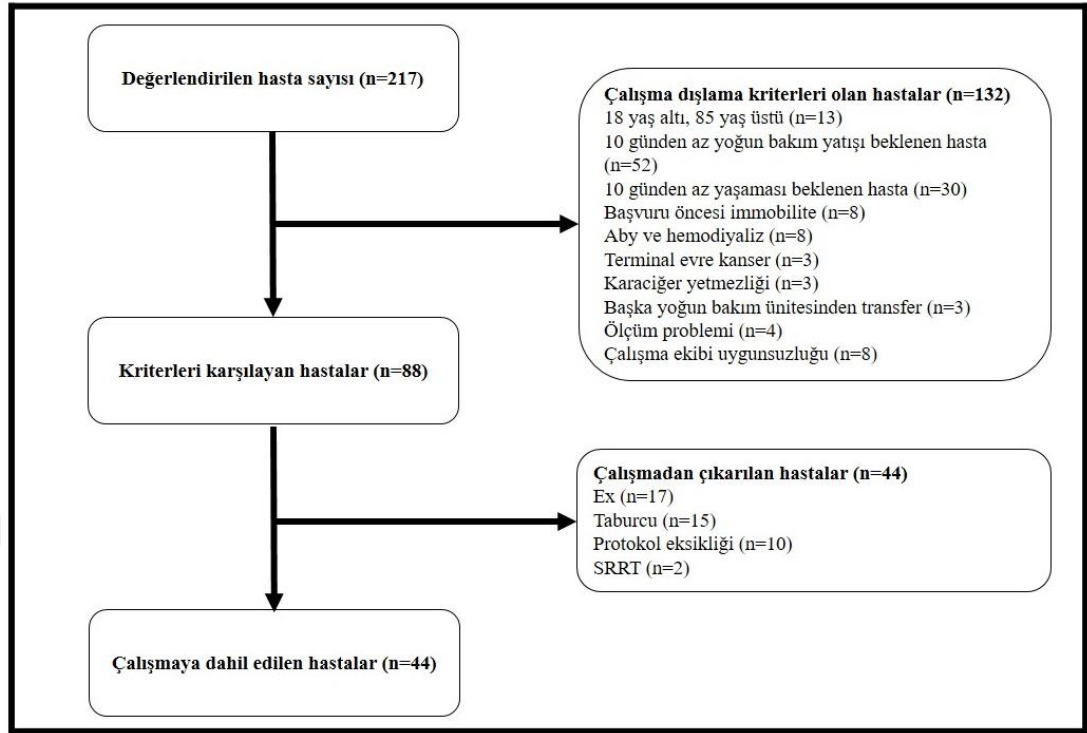
Dezavantajları açısından değerlendirildiğinde kas kalınlığı alanı ölçüm yöntemi, yeri ve tüm vücut yağ oranını tahmin etmek için ultrasonografi kullanılması konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Kas grubu seçimi, kullanılan protokol farklılığı, kullanılan prop ile bakılan dokuya uygulanan kompresyon derecesi, probun duruş açısı ve pozisyonunun değişkenliği kas kalınlığını belirlemede farklılık gösterir (40).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde klinik prospektif gözlemsel bir araştırma olarak yürütüldü. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar etik kurul onayı (2021/157) alındıktan sonra Nisan 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasındaki dönemde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen hastalar araştırmaya dahil edildi. Hastalar araştırmaya dahil edilmeden önce kendisine/yasal vasisine bilgi verildi ve aydınlatılmış gönüllü onam formu imzalatıldı. Araştırmanın örneklem hesaplamasında güç analizi yapıldı ve %90.0 güç ve %5.0 tip I hata koşulları altında en az 36 yoğun bakım hastasının araştırmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplandı. Araştırmaya yoğun bakım ünitesinde on günden uzun kalması beklenen yetişkin nörokratik hastalar dahil edildi. Araştırmaya:

- 18 yaşından küçük ve 85 yaşından büyük hastalar,
- Yoğun bakım ünitesinde on günden az tedavi gören hastalar,
- Septik şok,
- Gebe ve laktasyon döneminde olan hastalar,
- Başvurudan önce immobil hastalar,
- Nöromusküler hastalıkları olan hastalar,
- Akut böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz hastaları, (böbrek fonksiyonundan kaynaklanan yanlılığı en aza indirmek için oligüri, renal replasman tedavisi ve plazmaferesi olan hastalar)
- Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar,
- İntoksikasyon ve yanık hastaları dışlandı.

Nisan 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında düzey 3 yoğun bakım ünitemizde yatarak takip ve tedavi edilmiş toplam 217 nörokratik hasta gözlemlendi. Araştırmaya subaraknoid ve intrakraniyal kanama, serebrovasküler hastalıklar ve intrakraniyal kitle gibi nörolojik nedenlerle yoğun bakım ünitesine başvuran 88 hasta dahil edildi, bu hastalardan 44'ü çeşitli nedenlerden dolayı çalışmadan ayrıldı ve çalışma 44 hasta ile tamamlandı (**Şekil 1**).



Şekil 1. Hasta Seçim Şeması

3.1. Çalışma Protokolü ve Veri Kayıt Dönemi

Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri, yoğun bakım yatış öncesi hastanede tedavi alma süreleri, hastaneye başvuru öncesi fonksiyonel durumları, son 3 ay içerisinde hastaneye yatış öyküsü olup olmamasına bakıldı. Hastaların demografik verileri (yaş, primer hastalığı, komorbidite), antropometrik ölçümleri (üst orta kol çevresi, baldır çevresi vb.), rektus femoris kas ultrason ölçümleri, vital bulguları, vazopressör tedavileri, fizyolojik durum skorları (APACHE II, SOFA, GKS), nütrisyon durum skorları (mNUTRIC), azot balansları ve rutin çalışılan biyokimyasal verileri, mevcut hastalıklarıyla ilgili aldıkları tedavi şekilleri, hastaların yoğun bakıma başvurudan itibaren ilk on gün boyunca enerji ve protein alımları kaydedildi. Her hastanın hedeflenen enerji ve protein miktarı hesaplandı ve 10 günün sonunda kümülatif protein ve kalori dengeleri hesaplandı. Hastaların nazokomiyal enfeksiyon, septik şok ve ARDS (Akut Respiratuar Distress

Sendromu) gelişimi, mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakımda ve hastanede yatış süreleri, mortaliteleri (yoğun bakım, hastane, 28. gün) gibi klinik sonuçlar kaydedildi.

3.2. Hastalarda Kullanılan Fizyolojik Skorlamalar, Biyokimyasal Bulgular ve Tıbbi Tedaviler

Hastaların çalışmaya dahil edildikten sonraki 1. ve 10. günlerde biyokimyasal analizleri (sodyum, kreatinin, BUN, bilirubin, glukoz, albümin, INR (International Normalized Ratio), C-Reaktif protein, prokalsitonin, tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit, trombosit değerleri), vital bulguları [ateş, ortalama arterial kan basıncı (OAB)] kaydedildi. Yoğun bakım kabulünün 1-10. günlerinde hastaların GKS (Glasgow Koma Skoru), APACHE II (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) skorları, SOFA (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorları, mNUTRIC (Modified Nutrition Risk in Critically III Score-mNUTRIC) ve NRS-2002 (Nütrisyonel Risk Tarama-2002) kaydedildi. Hastaların on gün boyunca vazopressör, streoid, antibiyotik, nöromusküler blokör ve sedatif ajan kullanımı kaydedildi. Hastaların tanı ile ilgili uygulanmış tedavi şekillerine (TPA, Coil-embolizasyon yapılması, hastalığa bağlı gelişen durumla ilgili geçirilmiş cerrahi operasyonlar), yoğun bakıma yatışa tanısına bağlı gelişen nörokritik komplikasyonlara (vasospazm, serabrovasküler infarkt, intrakraniyal kanama ve hidrosefali) bakıldı.

Hastaların yoğun bakım ünitesinden taburculuklarında engelliliği ve sosyal yaşantıya dönüşü Glasgow Sonuç Ölçeği (GOS) ile değerlendirildi. GOS yüz yüze veya telefon görüşmesi ile, posta ve değiştirilmiş bir versiyonu ile yatan hasta ortamlarında çeşitli şekillerde uygulanabilmekte ve takip kolaylığı sağlamaktadır. GOS'un avantajları arasında; maliyet gerektirmemesi, kolay kullanımı, eğitim gereksiniminin az olması, doğrulanmış ve güvenilir bir araç olması sayılabilir (45).

GOS'un hayatta kalma sonucunun beş değişkenli değerlendirilmesi yerine "kötü sonuç" (Ölü, Bitkisel veya Şiddetli Sakatlık) veya "olumlu" (Orta Derece Sakatlık veya İyi İyileşme) olarak ikiye ayırma gündeme getirilmiştir. Bu ikilik, hastaları bağımlı bırakan sakatlık ve bağımsız fonksiyonların yapılması olarak ayırmıştır (45).

Tablo 1. Glaskow Sonuç Skoru

GLASKOW SONUÇ SKORU	
ÖLÜM	Orijinal beyin hasarı nedeniyle
Kalıcı Bitkisel Durum	Akut beyin hasarından haftalar veya aylar sonra tepkisiz ve suskun. Uyku-uyanma döngüleri 2-3 hafta sonra geri döner.
Şiddetli Engellilik (bilinçli ancak engelli)	Fiziksel ve / veya zihinsel nedenlerden dolayı günlük desteğe bağlıdır
Orta Düzeyde Engellilik (engelli ancak bağımsız)	"Günlük hayatta" bağımsızdır (örneğin, toplu taşımayı kullanabilir ve korunaklı bir ortamda çalışabilir). Öz bakımı ve 'günlük yaşam aktivitelerini' sürdürebilir.
İyi kurtulma	Küçük nörolojik ve psikolojik eksiklikler olsa da normal hayata yeniden başlanır. İşe dönüş, her iki yönde de yanlış izlenimlere yol açabilir (örneğin, iş mevcudiyetindeki sosyoekonomik faktörler, geçmiş işverenlerin tutumu).

3.3. Hastaların Malnütrisyon Durumu ile Kalori ve Protein Alımının Değerlendirilmesi

Kritik hastaların nütrisyonel riskinde NRS-2002 (15) ve mNUTRIC (18) kullanıldı. Hastaların kalori ve protein alımları günlük olarak değerlendirildi. Oral beslenebilen hastaların günlük besin tüketim kayıtları kontrol edildi ve besin alımı ilgili kişiye (hasta, hasta yakını veya hemşire) tekrar sorularak hesaplandı. Oral beslenme ile alınan kalori ve protein miktarları Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) kullanılarak hesaplandı (BEBİS, 2004). Enteral ve parenteral beslenen hastalarda

verilen saatlik hacimler tıbbi kayıtlardan günlük olarak kayıt altına alındı. Kalori alımı hesaplanırken propofol (1,1 kkal/mL) veya dekstroz infüzyonları da hesaplamaya dahil edildi. Standart kalori gereksinimi Harris-Benedict formülü kullanılarak ve stres faktörlerine göre ayarlanarak hesaplandı. Protein gereksinimi beslenme durumunu, stres derecesini ve fizyolojik olarak proteinleri metabolize edebilme kapasitesini esas almasından dolayı metabolik açıdan stres altındaki hastalarda ESPEN yoğun bakım klinik uygulama kılavuzunun önerdiği şekilde günde **1,3 gr/kg protein** olarak hedeflendi (3). Hastaların gerçek vücut ağırlıkları hastaneye yatış sırasında ölçülen veya yatıştan hemen önce bildirilen ağırlıktır. Obezite saptanan hastalarda ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ ise) ayarlanmış vücut ağırlığına göre hesaplamalar yapıldı (3).

Hastalarda ideal vücut ağırlığı ve ayarlanmış vücut ağırlıklarını hesaplamak için çeşitli formüller vardır. Obez hastalar için ESPEN yoğun bakım rehberinde hastanın boyuna göre $VKİ = 25 \text{ kg/m}^2$ olduğu ideal vücut ağırlığının kullanılması önerilmektedir (3, 46).

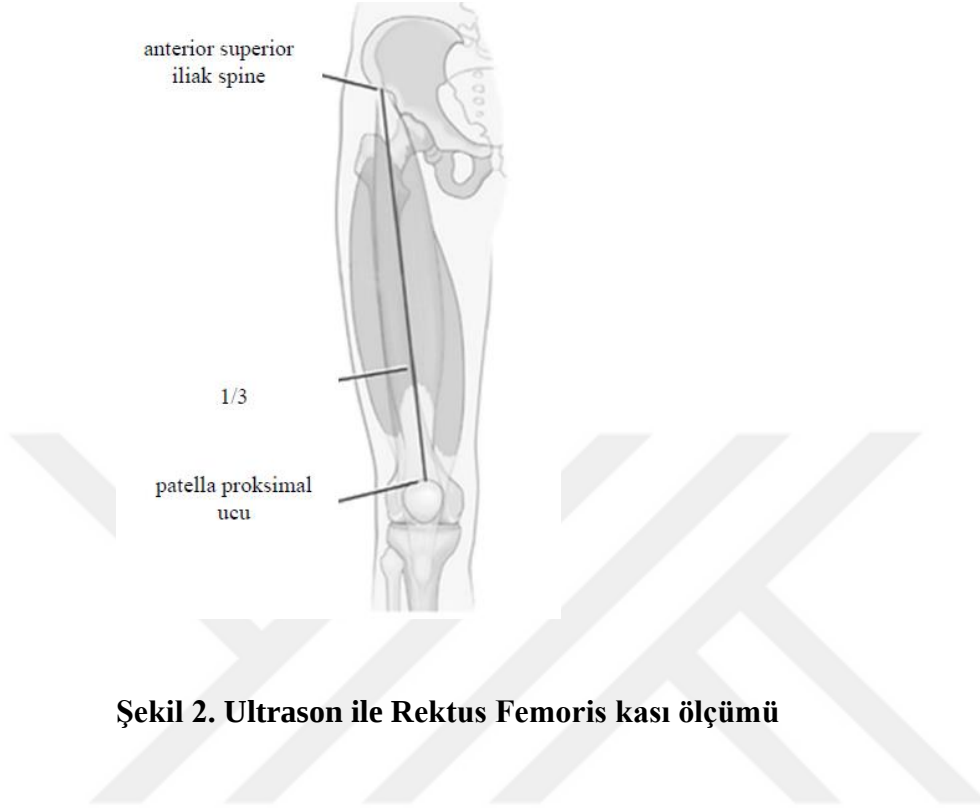
$$\text{İdeal Vücut Ağırlığı} = 2,2 \times VKİ + 3,5 \times VKİ \times (\text{boy} - 1,5)$$

$$\text{Ayarlanmış vücut ağırlığı} = [(\text{Gerçek Vücut Ağırlığı} - \text{İdeal Vücut Ağırlığı}) \times 0,33 + \text{İdeal Vücut Ağırlığı}]$$

3.4. Ultrason Değerlendirmesi ve Antropometrik Ölçümler

Hastaların yoğun bakım ünitesindeki 1. ve 10. günlerinde antropometrik ölçümleri ve ultrason ile kas kütleleri değerlendirildi. Rektus femoris kas kalınlığı ve kas kesitsel alanı B-mod ultrason (Esaote My Lab, Genoa, İtalya) ve 5-7.5 MHz lineer prob kullanılarak yapıldı. Ultrason değerlendirmesi daha önce kritik hastalarda açıklanan protokollere uygun olarak gerçekleştirildi (47). Rektus femoris kası; anterior superior iliak spine ile patellanın üst kısmı arasındaki alt 1/3'lük ve üst 2/3'lük sınırından ölçüldü (**Şekil 2**). Epidermis-dermis kalınlığı, subkutan yağ doku kalınlığı, kas kalınlığı aradaki fasya sınırından ölçülecek ve ölçüme fasyalar katılmadı. Ölçüm yapılırken kompresyonu önlemek amacıyla bol miktarda ultrason jeli kullanıldı ve kasın sıkışmaması için minimum basınç uygulandı. Ölçümler tek bacak üzerinde

minimal bası ile üç kez yapıldı ve ölçüm noktalarındaki ortalama değerler kaydedildi (Şekil 3).



Şekil 2. Ultrason ile Rektus Femoris kası ölçümü



Şekil 3. RF-CSA ölçümü

Tüm antropometrik ölçümler standartlaştırılmış ve önerilen prosedürlere uygun bir şekilde yapıldı. Vücut ağırlığı yoğun bakım ünitesinde bulunan yatak tartısı kullanılarak ölçüldü. Üst orta kol çevresi hastanın akromion ile olekranon çıkıntısı arası orta nokta işaretlenerek esnemeyen mezura ile ölçüm yapıldı. Baldır çevresi baldırın en geniş yerinden esnemeyen mezura kullanılarak ölçüldü. Tüm ölçümlerde üç ölçümün ortalaması alındı (Şekil 4).



Şekil 4. Antropometrik ölçümler

3.5. Azot Balansı

Hastalardan yoğun bakım yatışlarının 3. ve 7. günleri kalıcı idrar sondaları ile toplanan 24 saatlik idrar örneklerindeki UUN (İdrar Üre Azotu) sonuçlarına göre Azot Balansı (g/gün) hesaplandı (22).

$$\text{Azot Balansı} = [\text{Toplam Protein Alımı (g/gün)} / 6,25] - [(UUN \text{ g/gün}) / 0,85] + 2]$$

$$UUN \text{ (g/gün)} = [\text{İdrar Üre Azotu (mg/dl)} \times \text{İdrar Volümü(dL)}] / 1000$$

3.6. Klinik Sonuçlar

Hastaların yoğun bakımda kaldıkları toplam izlem süresince yoğun bakım yatış süresi, yoğun bakım mortalitesi, aspirasyon pnömonisi varlığı, ventilatör ilişkili pnömoni varlığı, nozokomiyal enfeksiyon varlığı, sepsis - septik şok, ARDS, mekanik ventilatörde geçen gün sayısı, bası yarası gelişimi, deliryum, tromboembolizm, DİC (Dissemine İntravasküler Koagülasyon) gelişimleri kaydedildi. Ek olarak hastaların hastanede yatış sürelerine, tekrar yoğun bakıma yatış öyküsü olup olmamasına, yoğun bakımdan taburculuk esnasındaki GOS skorları hesaplandı.

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik paket programında değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin normalliğine Shapiro-Wilk normallik test ve Q-Q grafikleri ile karar verildi. Normal dağılım gösteren veriler için ortalama±standart sapma ($\bar{X}\pm SS$), normal dağılım göstermeyen veriler için medyan ve çeyrekler arası uzaklık (interquartile range, IQR) değerleri olarak verildi. Niteliksel değişkenler veri yapılarına uygun olarak Ki-kare ve Fisher's exact testi ile; normal dağılım gösteren değişkenler t-testi ve ilişkili örneklem t-testi; normal dağılmayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Aynı gruba ait iki farklı zaman noktasındaki nicel veriler arasındaki farklılık, Paired sample t testi kullanılarak analiz edildi. Değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar spearman veya pearson testi ile hesaplandı. Bağımlı değişkeni etkileyen faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Elde edilen katsayıların işareti pozitif ise değişkenin riski artırdığı, negatif ise değişkenin riski azalttığı şeklinde yorumlanmıştır. Tüm istatistiksel testlerde güven aralığı %95.0 ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi (48).

4. BULGULAR

Hastaların yoğun bakıma yatışları sonrası 3 ve 7. günlerde toplanan azot balansları hesaplandı ve iki ölçüm karşılaştırıldı. Hesaplanan ölçümler karşılaştırıldığında ilk ölçüme göre ikinci ölçümde azot balansında iyileşme ve azot balansında kötüleşme olarak iki grup olarak ayırım yapıldı. Hastaların yoğun bakım ünitesine başvuru öncesindeki özellikleri **Tablo 2**'de gösterildi.

Tablo 2. Hastaların azot balanslarındaki iyileşme durumu ile yoğun bakım ünitesine başvuru öncesi özellikleri

Özellik	Azot balansı iyileşme (n=18)	Azot balansı kötüleşme (n=26)	Toplam (n=44)	p
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	8 (44.4)	16 (61.5)	24 (54.5)	0.359
Kadın	10 (55.6)	10 (38.5)	20 (45.5)	
Yaş, ortalama±SS	46.4±16.0	47.7±19.7	47.2±18.1	0.815
VKİ, ortalama±SS	27.1±3.6	27.2±4.7	26.5 (4)	0.970
YBÜ öncesi tedavi aldığı gün, medyan (IQR)	1.0 (3.0)	1.0 (2.0)	1 (2)	0.782
Komorbidite durumu				
Var	7 (38.9)	16 (61.5)	23 (52.3)	0.220
Yok	11 (61.1)	10 (38.5)	21 (47.7)	
Komorbiditeler (n=23)*				
Hipertansiyon	7 (87.5)	8 (50.0)	15 (65.2)	0.178
Kardiyovasküler hastalık	1 (12.5)	3 (18.8)	4 (17)	0.593
Diyabetes mellitus	2 (25.0)	7 (43.8)	9 (39)	0.657
Diğer	3 (7.5)	5 (31.3)	8 (34)	0.553

*Birden fazla cevap verildi.

Araştırma kapsamındaki hastaların %54.5'i erkek olup ortalama yaş 47.2±18.1'dir. Hastaların son üç ayda hastaneye/yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü yoktur. En sık gözlemlenen ek hastalık hipertansiyondur (%65.2). Cinsiyet, yaş, VKİ, yoğun bakıma başvuru öncesi hastanede aldığı tedavi gün sayısı, komorbidite durumlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (sırasıyla p=0.359; p=0.815; p=0.970; p=0.782; p=0.220).

Tablo 3. Hastaların azot balanslarındaki iyileşme durumu ile primer hastalıklarına ilişkin özellikler

Özellik	Azot balansı iyileşme (n=18)	Azot balansı kötüleşme (n=26)	Toplam (n=44)	p
Yoğun bakım yatış nedenleri*				
Serebrovasküler hastalık	0	4 (15.4)	4 (9)	-
İntrakranial kitle	1 (5.6)	3 (11.5)	4 (9)	0.502
Subaraknoid hemoraji	17 (94.4)	19 (73.1)	36 (81)	0.115
İntraparakimal hematoma	2 (11.1)	6 (23.1)	8 (18)	0.439
Epidural hematoma	1 (5.6)	-	1 (2)	-
Subdural hematoma	3 (16.7)	6 (23.1)	9 (20)	0.716
Multiple travma	5 (27.8)	8 (30.8)	13 (29)	0.552
Primer hastalık ile ilişkili işlem durumu*				
Coil-embolizasyon	10 (55.6)	8 (30.8)	18 (40.9)	0.127
TPA	0 (0)	2 (7.7)	2 (4.5)	-
Cerrahi	5 (27.8)	8 (30.8)	13 (29.5)	0.552
İşlem yapılmadı/Takip	6 (33.3)	8 (30.8)	14 (31.8)	0.556

*Birden fazla cevap verildi.

Hastaların yatış nedenleri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yatış nedenlerine bakıldığında, hastaların %45'inde birden fazla nörokratik durumun beraber olduğu gözlemlendi. Hastaların yatış nedenleri arasında en sık subaraknoid hemoraji (%81) gözlenirken, en az epidural hematoma (%2) gözlemlendi. Hastaların yatış nedenleri incelendiğinde serebrovasküler hastalık %9, intrakraniyal kitle %9, subaraknoid hemoraji %81,

intraparankimal hematom %18, epidural hematom %2, subdural hematom %20, multiple travma %29 oranında görülmektedir. Primer hastalık ile ilişkili olarak yapılan işlemler gruplar arasında anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$) (**Tablo 3**).

Tablo 4. Hastaların azot balanslarındaki iyileşme durumu ile yoğun bakım ünitesine başvuruındaki fizyolojik ve nutrisyonel risk skorlamaları

	Azot balansı iyileşme (n=18)	Azot balansı kötüleşme (n=26)	Toplam (n=44)	p
APACHE II, ortalama$\pm$SS	6.6 $\pm$ 5.9	6.4 $\pm$ 6.0	7.9 $\pm$ 6.0	0.234
SOFA, medyan (IQR)	2.0 (4.2)	3.5 (2.0)	2.5 (3.0)	0.424
GKS, medyan (IQR)	14.5 (7.0)	12.0 (8.5)	13.0 (8.7)	0.157
NRS-2002, medyan (IQR)	3.0 (1.0)	3.0 (1.0)	3.0 (1.0)	0.180
mNUTRIC, medyan (IQR)	2.0 (1.2)	2.0 (1.2)	2.0 (1.0)	0.632

Hastaların yoğun bakım ünitesine başvurularının ilk gününde hesaplanan fizyolojik ve nutrisyonel risk skorlamaları incelendiğinde; APACHE II, SOFA, GKS, NRS-2002 ve mNUTRIC skorları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0.234$; $p=0.424$; $p=0.157$; $p=0.180$; $p=0.632$) (**Tablo 4**).

Tablo 5. Hastaların vital bulguları ve biyokimyasal parametreler

	1. gün	10. gün	p
Vücut sıcaklığı	36.8±0.5	36.9±0.5	0.621
Ortalama kan basıncı	88.2±9.8	87.6±11.8	0.766
Hemoglobin	12.4±1.7	10.7±1.7	<0.001
Albümin	38.5±5.1	31.0±5.7 (n=17)	0.002
Sodyum	138.5±3.2	139±7.4	0.673
BUN	15.5±8.9	29.9±15.0	<0.001
Kreatinin	0.7±0.2	0.7±0.3	0.134
Trombosit	232±61.7	323.4±197.4	0.003
Lökosit	13.3±4.6	15.7±5.1	0.011
CRP	13.6 (38.7)	35.0 (90)	0.003
Prokalsitonin	0.4±1.1	0.2±0.4	0.161
Bilirubin	0.6±0.3	0.5±0.3	0.474

Tablo 5'te hastaların yoğun bakım ünitesindeki 1. ve 10. günlerinde bakılan vital bulguları ve laboratuvar parametreleri gösterilmektedir. Hastaların 1. ve 10. gündeki hemoglobin, albümin, BUN, trombosit, lökosit ve CRP ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 6. Hastaların azot balanslarındaki iyileşme durumu ile 10 gün süresinde aldıkları medikal ve vitamin/mineral tedavileri

	Azot balansı iyileşme (n=18)	Azot balansı kötüleşme (n=26)	Toplam (n=44)	p
Vazopressör	13 (72.29)	17 (65.4)	30 (68.2)	0.748
Kortikosteroid	14 (77.8)	24 (92.3)	38 (86.4)	0.208
Sedatif ajan	15 (83.3)	20 (76.9)	35 (79.5)	0.716
Nöromusküler blokör	3 (16.7)	12 (46.2)	15 (34.1)	0.045
Antibiyoterapi	10 (55.6)	18 (69.2)	28 (63.6)	0.525
Vitamin	5 (27.8)	12 (46.2)	17 (38.6)	0.224
Mineral	3 (16.7)	9 (36.4)	12 (27.3)	0.194

Azot balansında iyileşme olan grupta nöromusküler ajan kullanımı %16.7 iken azot balansında kötüleşme olan grupta %46.2'dir ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.045$). Hastaların takip süresinde aldıkları vazopresör, kortikosteroid, sedatif ajan, antibiyoterapi, vitamin ve mineral tedavileri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0.748$; $p=0.208$; $p=0.716$; $p=0.525$; $p=0.224$; $p=0.194$) (**Tablo 6**).

Tablo 7. Hastaların azot balanslarındaki iyileşme durumu ile yoğun bakım ünitesine başvuruındaki ultrason ve antropometrik ölçümleri

	Azot balansı iyileşme (n=18)	Azot balansı kötüleşme (n=26)	Toplam (n=44)	p
Üst orta kol çevresi (cm)	31.1±3.6	30.3±2.6	30.6±3.0	0.420
Baldır çevresi (cm)	36.5±3.2	35.5±4.1	35.9±3.7	0.376
RF-CSA (cm ²)	3.5±1.0	4.2±1.7	3.9±1.5	0.092
RF-thickness (mm)	88.9±13.4	95.8±17.9	93.0±16.5	0.175

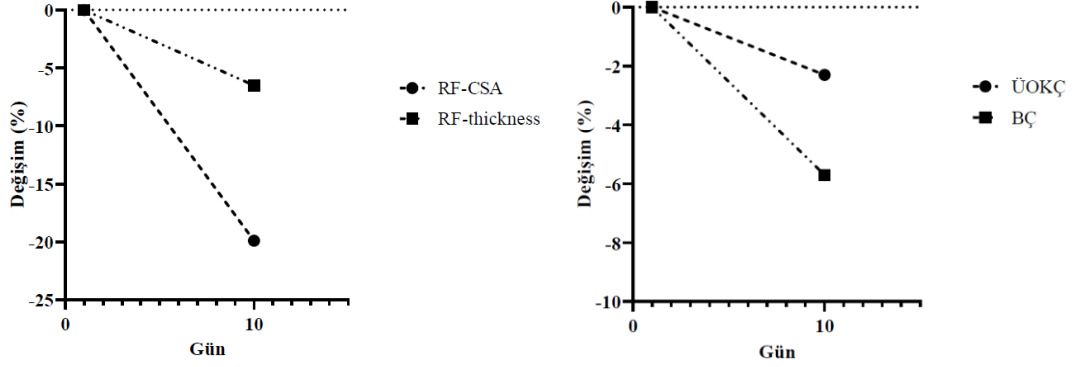
Hastaların 1. Günlerinde yapılan üst orta kol çevresi, baldır çevresi, RF-CSA ve RF-thickness ölçüm değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0.420$; $p=0.376$; $p=0.092$; $p=0.175$) (**Tablo 7**).

Tablo 8. Hastaların 1. ve 10. günlerdeki ultrason ve antropometrik ölçümleri

	1. gün	10. gün	p
Üst orta kol çevresi (cm)	30.6±3.0	29.9±3.1	0.007
Baldır çevresi (cm)	35.9±3.7	33.7±3.4	<0.001
RF-CSA (cm ²)	3.9±1.5	3.1±1.3	<0.001
RF-thickness (mm)	93.0±16.5	85.5±16.2	<0.001

Hastaların 1. Gündeki RF-CSA ve RF-thickness değerleri sırasıyla $3.9±1.5$ cm² ve $93.0±16.5$ mm; 10. Gündeki ölçümler ise sırasıyla $3.1±1.3$ cm² ve $85.5±16.2$ mm'dir. Hastaların 1. ve 10. günler arasındaki RF-CSA ve RF-thickness düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ayrıca hastaların 1.

ve 10. günler arasındaki üst orta kol çevresi ve baldır çevresi ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 8).



Şekil 5. Hastaların 10 gün süresince ultrason ve antropometrik ölçümlerindeki yüzde değişimleri

Hastaların 10 günlük takip süresince RF-CSA, RF-thickness, üst orta kol çevresi ve baldır çevresi ölçümlerinde değişim Şekil 5'te gösterilmektedir. RF-CSA ve RF-thickness değerlerindeki azalma sırasıyla %19.9 ve %6.5'tir. Antropometrik ölçümlerden üst orta kol çevresi ve baldır çevresindeki azalma ise sırasıyla ortalama %2.3 ve %5.7'dir. Hastaların RF-CSA düzeylerindeki değişim %10'dan fazla olduğunda klinik olarak anlamlı kas kaybı olduğu kabul edildi ve klinik olarak anlamlı kas kaybı olan hastaların oranı %70.5 olduğu hesaplandı.

Tablo 9. Hastaların azot balanslarındaki iyileşme durumu ile 10 gün süresinde aldıkları nütrisyonel tedavileri

	Azot balansı iyileşme (n=18)	Azot balansı kötüleşme (n=26)	Toplam Ortalama±SS (Min-mak) (n=44)	p
Kalori				
Kalori alımı (kkal/gün)	931.5±469.7	1214.5±440.0	1098.8±468.6 (94-2136)	0.051
Kalori alımı (kkal/kg/gün)	12.9±7.2	16.4±6.6	15±7 (1.1-30.6)	0.107
Kümülatif kalori dengesi (kkal/toplam)	-11274±5543	-9597±6605	-10283±6181 (-20600-2440)	0.368
Kümülatif kalori dengesi (kkal/kg/gün)	-151.3±73.0	-124.8±85.2	-135.6±80.7 (-257.5-42.8)	0.275
Protein				
Protein alımı (g/gün)	76.9±27.6	88.7±30.5	83.9±29.6 (17.3-155.2)	0.192
Protein alımı (g/kg/gün)	1.0±0.4	1.2±0.4	1.1±0.4 (0.2-2.1)	0.317
Kümülatif protein dengesi (g/toplam)	-179.2±275	-54.8±312.8	-105.9±301.3 (-649-503)	0.170
Kümülatif protein dengesi (g/kg/gün)	-1.7±3.8	-0.5±4.6	-0.1±0.4 (-0.8-0.8)	0.372

Hastaların 10 günlük takipleri süresinde aldıkları kalori ve protein tedavileri gruplar arası farklılık göstermemektedir. Hastaların günlük olarak ortalama kalori alımı (kkal/gün) ve hastaların günlük kg başına aldıkları kalori alımı (kkal/kg/gün) azot balansında kötüleşme olan grupta yüksek bulunmuştur ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.051$; $p=0.107$). Diğer parametreler gruplar arasında benzerlik göstermektedir (**Tablo 9**).

Tablo 10. Hastaların 3. ve 7. günlerdeki azot balansları

	Ortalama $\pm$ SS	Minimum	Maksimum
Azot balansı, 3. gün	-9.1 $\pm$ 11.1	10	-47
Azot balansı, 7. gün	-12.1 $\pm$ 11.3	7.7	-49

Hastaların ortalama ve minimum-maksimum azot balansları **Tablo 10**'da gösterilmiştir. Çalışma kapsamındaki hastaların 3. gün azot balansı ölçümlerinden 7 hastanın pozitif azot balansı varken; 7. gündeki ölçümlerden 5 hastanın hesaplaması pozitifdir.

Tablo 11. Hastaların 3. ve 7. gündeki azot balanslarının ultrason ve antropometrik ölçümlerler arasındaki korelasyonu

	Azot balansı, 3. gün		Azot balansı, 7. gün	
	r	p	r	p
VKİ, 1. gün	-0.203	0.191	0.059	0.714
Üst orta kol çevresi 1. gün	-0.437	0.003	-0.224	0.160
Üst orta kol çevresi değişim (%)	0.223	0.151	0.291	0.065
Baldır çevresi 1. gün	-0.340	0.026	-0.276	0.080
Baldır çevresi değişim (%)	0.077	0.625	0.161	0.314
RF-CSA 1. gün	-0.145	0.354	-0.427	0.005
RF-CSA değişim (%)	-0.035	0.822	-0.062	0.700
RF-thickness 1. gün	-0.132	0.424	-0.410	0.012
RF-thickness değişim (%)	-0.020	0.904	0.003	0.987

Hastaların 3. gün azot balanslarının yoğun bakım ünitesine başvuruındaki üst orta kol çevresi ve baldır çevresi ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki

göstermektedir (sırasıyla $p=0.003$; $p=0.026$). Hastaların 7. gün azot balansları ile yoğun bakım ünitesine başvuruındaki RF-CSA 1. gün ve RF-thickness ultrason ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (sırasıyla $p=0.005$; $p=0.012$). Diğer ultrason ve antropometrik ölçümler ile hastaların azot balansları arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamaktadır. ($p>0.05$) (**Tablo 11**).

Tablo 12. Hastaların 3. ve 7. gündeki azot balanslarının kalori ve protein miktarı, kümülatif denge ve yeterliliğine göre korelasyonu

Kalori ve protein	Azot balansı, 3. gün		Azot balansı, 7. gün	
	r	p	r	p
Kalori alımı (kkal/kg)	0.508	0.001	0.159	0.319
Kümülatif kalori dengesi (kkal/kg/gün)	0.544	<0.001	0.457	0.003
Hedef kaloriye ulaşma yüzdesi (%)	0.587	<0.001	0.379	0.014
Protein alımı (g/kg)	0.483	0.001	0.260	0.100
Kümülatif protein dengesi (g/kg)	0.502	0.001	0.388	0.012
Hedef proteine ulaşma yüzdesi (%)	0.435	0.004	0.296	0.060

Hastaların 3. gün azot balansları ile kg başına alınan kalori miktarları, kümülatif kalori dengesi, hedef kaloriye ulaşma yüzdeleri, kg başına alınan protein miktarı, kümülatif protein dengesi ve hedef proteine ulaşma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (sırasıyla $p=0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.004$). Hastaların 7. gün azot balansları ile kümülatif kalori dengesi, hedef kaloriye ulaşma yüzdeleri ve kümülatif protein dengesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (sırasıyla $p=0.003$; $p=0.014$; $p=0.012$). Hastaların 7. gün azot balansları ile kg başına alınan kalori miktarları, kg başına alınan protein miktarı ve hedef proteine ulaşma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0.319$; $p=0.100$; $p=0.060$) (**Tablo 12**).

Tablo 13. Hastaların 3. ve 7. gündeki azot balanslarının medikal tedavileri arasındaki ilişki

Medikal tedavi	Azot balansı, 3. gün		Azot balansı, 7. gün	
	Ortalama±SS	p	Ortalama±SS	p
Antibiyotik tedavisi				
Var (n=26)	-8.9±12.0	0.747	-11.5±10.4	0.919
Yok (n=16)	-10.0±9.8		-11.2±10.3	
Vazopressör				
Var (n=28)	-10.5±12.4	0.220	-11.5±9.1	0.897
Yok (n=14)	-6.7±7.1		-11.1±12.5	
Nöromusküler blokör				
Var (n=15)	-9.3±13.4	0.989	-13.2±8.2	0.370
Yok (n=27)	-9.3±10.0		-10.4±11.2	
Kortikosteroid				
Var (n=36)	-10.1±11.7	0.062	-12.6±10.3	0.023
Yok (n=6)	-4.7±4.6		-4.2±6.3	
Sedoanaljezi				
Var (n=33)	-9.1±12.1	0.728	-10.9±11.2	0.415
Yok (n=9)	-10.2±6.6		-13.1±5.5	
Vitamin				
Var (n=16)	-5.2±9.6	0.049	-10.0±10.8	0.516
Yok (n=26)	-11.8±11.4		-12.2±10.0	
Mineral				
Var (n=12)	-5.7±11.3	0.231	-10.9±11.9	0.858
Yok (n=30)	-10.6±11.0		-11.6±9.7	

Hastaların on gün süresince herhangi bir dozda en az bir defa vitamin alımı ile 3. gün azot balansı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.049$). Medikal tedavisinde vitamin alan 16 hastanın, vitamin almayan 26 hastaya göre 3. gün azot balansının daha iyi olduğu belirlenmiştir. Kortikosteroid kullanılan hastaların 3. gün azot balanslarının kullanmayan hastalara kıyasla daha kötü olduğu görülmüştür ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.062$). Hastaların 3. gün azot balansı ve antibiyoterapi, vazopressör, nöromusküler

blokör, sedoanaljezi ve mineral tedavisi olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0.747$; $p=0.220$; $p=0.989$; $p=0.728$; $p=0.231$) (**Tablo 13**).

Kortikosteroid kullanımı ve 7. gün azot balansı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.023$). Hastaların 7. gün azot balansı ve antibiyoterapi, vazopressör, nöromusküler blokör, sedoanaljezi, vitamin ve mineral tedavisi olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0.919$; $p=0.897$; $p=0.370$; $p=0.415$; $p=0.516$; $p=0.858$) (**Tablo 13**).

Tablo 14. Hastaların azot balanslarındaki iyileşme durumu ile yoğun bakım ünitesindeki klinik sonuçları

Klinik sonuç	Azot balansı iyileşme (n=18)	Azot balansı kötüleşme (n=26)	Toplam (n=44)	p
Vazospazm	5 (27.8)	5 (19.2)	10 (22.7)	0.511
Hemoraji	2 (11.1)	6 (23.1)	8 (18.2)	0.317
Nazokomiyal enfeksiyon	11 (61.1)	16 (61.5)	27 (61.4)	1.000
Ventilatör ilişkili pnömoni	5 (27.8)	12 (46.2)	17 (38.6)	0.224
ARDS	3 (16.7)	4 (15.4)	7 (15.9)	0.910
Bası yarası	2 (11.1)	5 (19.2)	7 (15.9)	0.474
Tromboembolizm	3 (16.7)	2 (7.7)	5 (11.4)	0.362
Sepsis	5 (27.8)	11 (42.3)	16 (36.4)	0.330
Septik şok	3 (16.7)	1 (3.8)	4 (9.1)	0.150
Deliryum	10 (55.6)	13 (50.0)	23 (52.3)	0.767
Tekrar YBÜ başvuru	2 (11.1)	4 (15.4)	6 (13.6)	0.688
Tekrar hastaneye başvuru	4 (22.2)	9 (34.6)	13 (29.5)	0.381
YBÜ mortalite	1 (5.6)	2 (7.7)	3 (6.8)	0.785
YBÜ taburculuk GOS				
İyi prognoz	10 (55.6)	12 (46.2)	22 (50)	0.760
Kötü prognoz	8 (44.4)	14 (53.8)	22 (50)	

Tablo 14'te hastaların azot balansı iyileşme durumuna göre yoğun bakım ünitesindeki klinik sonuçları gösterilmiştir ve gruplar arasında klinik sonuçlar anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 15. Hastaların azot balanslarındaki iyileşme durumu ile MV, YBÜ ve hastanede kalış süreleri

	Azot balansı iyileşme (n=18)	Azot balansı kötüleşme (n=26)	Toplam (n=44)	p
MV süresi (n=22)	21.0 (49.0)	21.0 (32.0)	21 (32.75)	0.860
YBÜ yatış süresi	16.0 (8.5)	20.0 (27.0)	19 (15.25)	0.676
Hastane yatış süresi	22.5 (12.0)	23.0 (24.5)	23 (14)	0.582

MV’de takip edilen hastaların MV takip süreleri, hastaların YBÜ yatış süresi ve hastaların hastane de yatış sürelerine göre bakıldığında azot balansı iyileşme ve kötüleşme grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir (sırasıyla p=0.860; p=0.676; p=0.582) (Tablo 15).

Tablo 16. Glaskow Sonuç Skoruna göre hastaların kötü prognoz riskinin univariate regresyon analizi

Faktör	OR	%95 CI	p
Yaş	0.993	0.960-1.026	0.663
Komorbidite	0.883	0.255-2.724	0.763
VKİ	0.955	0.828-1.102	0.530
RFCSA, 1.gün	1.082	0.737-1.589	0.688
GKS	0.757	0.629-0.910	0.003
APACHE-II	1.136	1.014-1.273	0.027
SOFA	1.741	1.178-2.554	0.005
Na, 1.gün	1.411	1.093-1.821	0.008
Hb, 1.gün	0.901	0.641-1.267	0.549
Azot balansı, 3. gün	1.020	0.965-1.078	0.491
Azot balansı, 7. gün	0.998	0.939-1.060	0.949
Azot balansında iyileşme	1.970	0.541-7.169	0.304
Kanama	1.863	0.386-8.988	0.439
Sepsis	9.148	2.072-40.386	0.003
Protein alımı (g/kg/gün)	7.000	1.306-37.516	0.023
RF-CSA değişim > %10	5.278	1.203-23.158	0.027

Hastaların Glaskow sonuç skoruna göre değerlendirilen prognoz riskini etkileyebilecek potansiyel faktörler **Tablo 16**'da gösterildi. Yoğun bakım ünitesine başvuru APACHE-II ve SOFA skorunun yüksek olması kötü prognoz riskini artırırken yüksek GKS skoru kötü prognoz riskini azaltmaktadır ($p<0.05$). Ayrıca yoğun bakım ünitesindeki yatış süresince sepsis gelişimi kötü prognoz riskini 9.148 kat artırmaktadır ($p<0.05$). Hastaların on gün süresince protein alımı arttıkça kötü prognoz riski artırmaktadır. On gün süresince RF-CSA'deki klinik olarak önemli yüzde değişim olan hastaların kötü prognoz riski 5.278 kat artmaktadır ($p<0.05$). Hastaların 3. ve 7. gündeki azot balansları ile azot balanslarındaki iyileşmenin kötü prognoz üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Tablo 17. Glaskow Sonuç Skoruna göre hastaların kötü prognoz riskinin multivariate regresyon analizi

Faktör	OR	%95 CI	p
RF-CSA (%)	1.228	1.012-1.410	0.042
Protein (g/kg/gün)	7.074	0.980-51.058	0.062
Sepsis	6.434	1.206-34.316	0.029
APACHE II	1.129	0.975-1.307	0.106

***Modelde sepsis gelişimi (var/yok) ve YBÜ başvuru APACHE-II skoruna göre düzeltme yapıldı.**

Univariate analiz sonucu istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olan APACHE-II skoru ve hastaların yoğun bakım ünitesindeki sepsis gelişimine göre düzeltme yapıldığında klinik olarak anlamlı kas kaybı gelişen hastalarda kötü prognoz riskinin 1.228 kat artmaktadır ($p<0.05$) (**Tablo 17**).

5. TARTIŞMA

Yoğun bakımda takip edilen kritik hasta popülasyonunda hastaların primer şikayetlerinin dışındaki ek problemlerle de mücadele edilmesi gerekmektedir. Yoğun bakım ilişkili kas zayıflığı (ICU-AW) bunlardan bir tanesidir. Yoğun bakım takip sürecinde ve yoğun bakım ünitesinden taburculuk sonrası fiziksel ve fonksiyonel yaşama tekrar adaptasyon sürecinde sık karşılaşılan problemlerden birisidir. Hastanın yoğun bakım ünitesine kabulünden itibaren yoğun bakım ilişkili kas zayıflığının önlenmesi ve tedavi edilmesinin önemi giderek anlaşılmakta ve bu konudaki araştırmalar devam etmektedir. Yoğun bakım ilişkili kas zayıflığının gelişimi ile kritik hastalardaki ilk on günde görülen akut kas kaybının ilişkili olduğu yönünde veriler bulunmaktadır. Ancak yoğun bakım ünitesindeki akut kas kaybı gelişimi ile ilişkili faktörler ve akut kas kaybının klinik sonuçlar üzerindeki etkisi net olarak açıklanamamaktadır. Bu çalışmada nörokritik hasta popülasyonunda azot balansının ve akut rektus femoris kas kaybının hastaların klinik sonuçları üzerine etkileri gözlemlenmiştir.

Kritik hastalık, hipermetabolizma ve belirgin protein katabolizması ile ilişkilidir (22). Ancak azot balansı ile ilişkili faktörler net olarak tanımlanmamıştır. Yapılan bir araştırmada kritik hastalık sırasında benzer protein alımı olan genç hastalar ile yaşlı hastalar arasında azot balansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (49). Benzer şekilde çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yaşları gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0.815$).

Kritik hastalık, hayati organ desteğini gerektiren herhangi bir akut tıbbi durum olarak tanımlanmakta ve kritik hastalık akut fazındaki hiperkatabolizmanın, hayati organlarda enerji üretimi için gerekli yakıtı sağlayamaya yönelik bir yanıt olduğu varsayılmaktadır (50). Goossens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun bakım ünitesine yatış öncesi fazla kilolu veya obez olmanın kas kaybına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (51). Liu ve arkadaşları, benzer enerji ve protein alımı olan iki grubu incelediğinde obez hastaların azot balansı değişimin daha olumlu olduğunu bildirmiştir (52). Yoğun bakımda takip edilen obez hastaların endojen yağları enerji kaynağı olarak kullandığı, kas yıkımının azaldığı ve azot balansının korunmasında

etkili olduğu düşünölmektedir. Kritik hastalık sırasında, yağ dokusundan mobilize olan yağ asitlerinin, hayati organlara ekzojen makro besin ögelerinden daha verimli bir şekilde enerji sağlayabileceği ve bunun yağsız vücut kütle kaybını önleyebileceği bildirilmiştir (50, 51). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların ortalama beden kütle indeksi 26.5 kg/m^2 'dir ve azot balansındaki iyileşme ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p=0.970$). Çalışma popölasyonunda VKİ sınıflamasına göre zayıf hasta bulunmamakta ve yalnızca dört hasta obez olduğu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olabilir.

Yoğun bakım ünitesine başvuruındaki hastalık şiddetinin azot balansı ile ilişkisini ortaya koyan sınırlı veri bulunmaktadır. Kim ve ark. nörokritik hastalarda yaptıkları araştırmada negatif azot balansı olan hastaların yoğun bakım ünitesine ilk başvuruda APACHE-II ve mNUTRIC skorlarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (5). Ancak tekrarlayan ölçümlerde azot balansındaki iyileşmenin hastalık şiddeti ile ilişkisi tam bilinmemektedir. Bu araştırmada hastaların fizyolojik ve nütrisyonel risk skorları ile azot balansındaki iyileşme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım ünitesine ilk başvuruındaki hastalık şiddet skorları göreceli olarak daha düşüktür. Bu durum potansiyel olarak ilişkinin belirlenememesindeki nedenler arasında olabilir.

Klinikte biyokimyasal olarak akut faz proteinleri, serum albümin, anemi parametrelerine bakılması; hastaların beslenme durumları hakkında fikir edinilmesinde kullanılmaktadır. Akut faz proteinlerinden olan C-Reaktif Protein (CRP) bir inflamasyon belirtecidir ve metabolik stres ile artış göstermektedir. CRP artışı kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (53). CRP yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden hastalık şiddeti ile değışkenlik göstermektedir. Bireysel faktörlerden, hiperkatabolik süreç metabolizmasından ve inflamasyondan kaynaklı CRP artışı gözlenebilmektedir (54). Hastaların başlangıç protein durumlarının belirlenmesi iyileşme sürecinde yol göstericidir. Protein durumu beslenme, kas kütlesi, mevcut hastalığın seyri, kanama, enfeksiyon, gastrointestinal emilimden etkilenmektedir. Klinikte serum albümin düzeyleri takip edilmektedir. Albümin düzeylerindeki düşüş, negatif katabolik sürecin bir göstergesidir ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (55). Yarılanma ömrünün 18-20 gün olduğu bilinmektedir (56).

Yarılanma ömrünün uzun olması, beslenme durumundaki akut değişikliklerinin belirlenmesi için kullanımını sınırlandırmaktadır. Her ne kadar hastaların beslenme durumlarını yansıtan spesifik bir biyokimyasal parametre olmasa da nütrisyonel değerlendirmede eğer bu parametreler kullanılacaksa albümin/prealbümin ve CRP birlikte değerlendirilmelidir ve bu parametrelerin nütrisyonel değerlendirilmede kullanılmasının güvenilir olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hasta popülasyonunda anemi oldukça sık karşılaşılan bir durumdur ve özellikle 3. günden sonra hemoglobin seviyelerinde düşüş görülmektedir (57). Yapılan çalışmalarda hemoglobin değerinin 9 g/dl ve altındaki değerlerde bozulma eğilimi olduğunu göstermiştir (58). Çalışmamızda literatürle benzer olarak hastalarımızda takipler sırasında anemi saptanmış ve önerilen kritik hemoglobin değeri olan 9 g/dl 'nin üzerinde tutulduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gözlemlenen hemoglobin düşüşünün akut hastalık ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde kritik hastaların yoğun bakım sürecindeki medikal tedavilerinin hastaların kas kaybı ile ilişkili olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda vazopressör (37); kortikosteroid (38); antibiyotik (38, 39); NMBA (Nöromusküler Blokör Ajan) ve sedasyon (59-61) kullanımının yoğun bakım kaynaklı kas zayıflığı için risk olduğu bildirilmiştir. Ancak literatürde medikal tedavinin azot balansı/azot balansındaki iyileşme arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu araştırmada azot balansında iyileşme olan grupta nöromusküler ajan kullanımı %16.7 iken azot balansında kötüleşme olan grupta %46.2'dir ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.045$). Araştırma kapsamında değerlendirilen diğer medikal tedaviler ile azot balansındaki iyileşme durumu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda 7. gün azot balansı ve kortikosteroid kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.023$). Medikal tedavisinde kortikosteroid kullanımı olan hastaların 7. gündeki azot balansları -12.6 ± 10.3 iken, kortikosteroid kullanımı olmayan hastaların azot balansı -4.2 ± 6.3 'dür ve gruplar arasındaki fark anlamlıdır. Ancak sonuçlar yorumlanırken bu araştırmanın spesifik bir kritik hasta popülasyonunda yürütüldüğü ve araştırma kapsamındaki hastaların hastalık şiddetleri

göz önünde bulundurulmalıdır. Yoğun bakım ünitesindeki tıbbi tedavinin azot balansı üzerindeki etkisini araştıran daha kapsamlı verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kritik hasta popülasyonunda akut dönemde hızlı kas kaybı gelişmektedir. Akut dönemde kritik hastalarda kas yıkım artışı, kas protein sentezinin baskılanması ve kas proteini yıkımındaki artışının sonucunda belirgin bir katabolik durum olduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda ilk 7-10 gün içinde %12.5-29.9 oranında RF-CSA kaybı görüldüğü bildirilmiştir (10, 47, 62). Bu araştırmada, diğer çalışmalara benzer şekilde nörokritik hasta popülasyonunda yoğun bakım ünitesine başvurudan itibaren ilk 10 gün içinde %19.9 RF-CSA kaybı olduğu belirlendi. Araştırma kapsamındaki hastaların antropometrik ölçümleri üst orta kol çevresi ve baldır çevresindeki azalma ise sırasıyla ortalama %2.3 ve %5.7 olup antropometrik ölçümlerin 1. ve 10. günlerindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuç önceki araştırmalarla uyumlu olmasına rağmen kritik hasta popülasyonunda antropometrik ölçümlerin takipte kullanılmasının etkisi ve güvenilirliği konusunda endişe bulunmaktadır (62, 63).

Elektif cerrahi, travma ve yanık hastalarında yaralanma şiddeti ile enerji harcaması ve azot kayıplarının ciddi şekilde arttığı ilk kez 1979 yılında bildirilmiştir (64). Yaralanma şiddeti yüksek olan hastaların, daha yüksek enerji harcadıkları ve azot kayıplarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum yara iyileşmesi ve immün sistem dahil olmak üzere çeşitli organların metabolik aktivitesine ve proteoliz artışından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hipermetabolik sürecinin protein alımıyla iyileştirilmesinin önemi sonuçlarla gösterilmiştir (65, 66). Literatürde azot balansı ve indirekt kalorimetre ölçümleri referans alınarak kritik hastalara verilen beslenme tedavilerinin hem protein hem de kalori gereksinimleri açısından yetersiz olduğu gözlemlenmiştir (67). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hesaplanan azot balansı sonuçlarının çoğu negatif bulunmuş ve hesaplanan kalori değerlerinin altında kalmıştır. Hastaların optimal enerji ve protein alımına ulaşamamasının yoğun bakım ünitesinde yaygın görülen bir sorun olduğu bildirilirken (68); bu durumun klinik sonuçları olumsuz etkilemektedir (69). Ayrıca yoğun bakım hastalarının heterojen doğası nedeni ile optimal beslenme tedavisinin uygulanmasında farklı bariyerlerin olduğu bilinmektedir. Badjaita ve arkadaşlarının (70) yaptığı çalışmada, mekanik

ventilasyon uygulanan hastaların daha iyi beslenme tedavisi alabildiği gözlemlenmiştir. Bu durumun olası bir nedeni uyanık hastaların potansiyel olarak oral beslendiği ve oral alımlarının planlanan hedefe erişmede yetersiz kalmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca uyanık hastalarda iştahsızlık ve deliryum daha sık görülmektedir. Bu çalışma kapsamında hastaların hedef enerji/protein alımının hastalık şiddeti veya mekanik ventilasyon desteği gibi pasif nutrisyon desteği uygulanan durumlarla arasındaki ilişki araştırılmamıştır.

Daniel ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmaya 18 yaşından büyük, yoğun bakım yatışı sonrası ilk 12 saat içinde mekanik ventilasyon uygulanan ve parenteral veya enteral beslenme desteği alan 40 hasta dahil edilmiştir. Hastalar değerlendirildikten sonra standart diyet ve proteinle zenginleştirilmiş diyet olarak randomize edilmiştir. Standart diyet grubuna kıyasla proteinle zenginleştirilmiş diyet grubunda azot balansının daha iyi olduğu bulunmuştur. Kritik hastaların protein alımı ile azot balansının ilişkili olduğu ve kritik hastaların yüksek protein alımına ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir (71). Japur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 17 kritik hastanın enerji ve protein alım yeterliliği ile azot balansı arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların enerji yeterliliği ile negatif azot balansı arasında negatif korelasyon olduğu ve enerji alım yeterliliğinin artmasının azot balansını iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (72). Dickerson ve arkadaşları travma nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen 249 hasta ile yaptıkları bir çalışmada protein gereksinimleri ve azot balansı arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir (22). Hastaların %28'inde azot balansı pozitifte kalınmış, bu hastaların protein alımları diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (1,7 g/kg/gün e karşın 1.0 g/kg/gün' dür ve $p<0,001$). Balasubramanian ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında uzun süreli mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaların protein alımları ile pozitif azot balansı arasında doğrusal bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (73). Çalışmamızda 3 ve 7. gün azot balansları ile kümülatif protein ve kalori dengesi arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. Ayrıca 3. gün azot balansı ile hedef kalori ve proteine ulaşma yüzdesi arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu belirlenmiştir. Ancak azot balansındaki iyileşme durumu ile enerji ve protein alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışma kapsamındaki hastaların azot balansları ile enerji/protein alım/yeterlilik/denge arasında ilişki belirlenirken, azot

balansındaki iyileşmenin enerji/protein alımı arasında bir ilişki belirlenmemesi şaşırtıcı bir bulgudur. Bu sonucun olası bir nedeni çalışmanın örneklem sayısının yetersizliği olarak düşünülmüş olup bu konuda daha kapsamlı verilere ihtiyaç bulunmaktadır.

Literatürde kritik hasta popülasyonunda azot balansı ve kas kaybı ile ilişkili oldukça sınırlı veri bulunmaktadır. Azot balansı düzeyinin ve azot balansındaki zaman içindeki iyileşmenin özellikle akut kas kaybını nasıl etkilediği bilinmemektedir. Wandrag ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mekanik ventilasyonda takip edilen hastaların brakial kas ve rektus femoristen ultrason ile kas ölçümüne bakılmıştır (74). Hastaların takipleri süresince kas kütlelerinde sürekli olarak azalma görülmüş, negatif azot balansı bulunmuş ve 14 gün boyunca katabolik süreç devam etmiştir. Araştırmanın sonucunda hastaların 14 gün boyunca sürekli kas kaybının ve negatif azot balansının olduğu gösterilmiştir. Dreydemy ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli prospektif bir çalışmada yoğun bakımda 10 günün üzerinde tedavi alan 162 travma hastası değerlendirilmiştir (75). Hastaların abdominal bilgisayarlı tomografileri incelenmiş ve psoas kas ölçümleri yapılmıştır. Kreatin klirensi artan hastaların, yoğun bakım ünitesine kabulünden sonraki ilk 10 günde benzer protein almalarına rağmen daha düşük azot balansı ve artan kas kaybı gözlenmiştir. Daha yüksek protein alımı olan hastalarda, düşük protein alımı olan hastalara kıyasla psoas kas ölçümleri arasında istatistiksel fark olmadığı bulunurken kreatin klirenslerinde artış olduğu gözlenmiştir (75). Bizim çalışmamızda hastaların 7. gün azot balansları ile yoğun bakım ünitesine başvuruındaki RF-CSA ve RF-thickness ultrason ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (sırasıyla $p=0.005$; $p=0.012$). Ancak hastaların 10 gün boyunca kas kaybının yüzde değişimi ile 3. ve 7. gündeki azot balansları ile azot balansındaki iyileşme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ($p>0.05$).

Maiden ve arkadaşları travmatik beyin hasarı olan yaşlı hastaları 6. ay, 1. yıl ve 2 yıl sonunda Glaskow Sonuç Skoru ile değerlendirdikleri bir kohort araştırmasında; yüksek yaralanma şiddet skoru ve ileri yaşın fonksiyonel bağımlılık riski ile ilişkili bulmuşlardır (76). Benzer şekilde çalışmamız kapsamında yoğun bakım

ünitesine başvuru APACHE-II ve SOFA skorunun yüksek olması kötü prognoz riskini artırırken; yüksek GKS değerleri bu riski azaltmaktadır.

Kritik hastalarda negatif azot balansı yetersiz protein alımından kaynaklanabilirken azot balansındaki iyileşme mortalite riskinin azalması ile ilişkilidir (77, 78). Badjaita ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı prospektif gözlemsel bir çalışmada, 229 anevrizmatik subaraknoid hemoraji tanılı hasta gözlemlenmiş olup SAK sonrası negatif azot balansının olumsuz klinik sonuç riskini artırdığı bulunmuştur (70). Kim ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış oldukları tek merkezli ve retrospektif çalışmada 18 yaşından büyük, 72 saatten fazla yoğun bakım ünitesinde yatan nörokratik hastalar dahil edilmiştir. Hastaların tıbbi durumu göz önünde bulundurularak klinik beslenme uzmanıyla tıbbi beslenme tedavileri sağlanmıştır. Çalışmada yoğun bakıma yatışta 24 saatlik idrar üre azotu değerlerine bakılmış ve azot balansı hesaplanmış, azot balansı sonuçlarına göre hastalar pozitif ve negatif azot balansı olarak 2 gruba ayrılmıştır. Yedinci günde tekrar azot balansı hesaplanan hastaların ölçümleri, ilk azot balansları ile karşılaştırılarak azot balansında iyileşme ve kötüleşme olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların 3 aylık fonksiyonel durumlarına ve taburculukta modifiye rankin ölçeklerine bakılmıştır. Pozitif azot balansı olan hastaların daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur (5). Çalışmaların aksine bu araştırma kapsamında 3. ve 7. gündeki azot balansının ve iki değerlendirme arasındaki azot balansındaki iyileşmenin yoğun bakım ünitesi taburculuğunda belirlenen GOS klinik sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Bu sonucun olası bir nedeni çalışma popülasyonumuzdaki hastaları ilk ve ikinci azot balansı sonuçlarına göre iyileşme/kötüleşme olarak gruplara ayırmamıza rağmen hastaların büyük bir çoğunluğunun her iki azot balansı değerlendirmesinde de negatif azot balansına sahip olması ile ilişkili olabilir. Başka bir ifade ile hastaların bir kısmında azot balansında iyileşme görülmesiyle birlikte her iki değerlendirmede de hastaların çoğunda azot balansları negatif bulunmuştur. Ayrıca bu araştırma gözlemsel türde planlandığı için ilk azot balansı negatif/pozitif olmasına göre herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Özellikle ilk değerlendirmede negatif azot balansı olan hastalara uygun tıbbi beslenme tedavisi girişimi ile azot balansının iyileştirilmesinin klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda

kapsamlı randomize-kontrollü araştırmalar yapılması ile daha iyi kanıtlar elde edilebilir.

Badjaita ve arkadaşları SAK tanısıyla kabul edilen hastalar ile yaptıkları bir çalışmada NUTRIC skoruna göre yüksek riskli hastaların enerji ve protein hedeflerine ulaşma oranlarının hastane de kalış sürelerini kısalttığını belirlemişlerdir (70). Mevcut kanıtların aksine bu araştırmada protein alımı arttıkça kötü prognoz riskinin arttığı belirlenmiştir. Ancak hastalık şiddet skoru ve sepsis gelişimine göre düzeltme yapıldıktan sonra protein alımı ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin kaybolduğu görülmüştür. Özellikle hastalık şiddeti yüksek hastaların, mekanik ventilasyon desteği altında olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu hastaların daha optimal bir enerji ve protein alımı olduğu söylenebilir. Gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra bu anlamlı ilişkinin kaybolması da bu sonucu destekler niteliktedir.

Lee ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı tek merkezli, prospektif gözlemsel bir çalışmada yoğun bakımda takip edilen, 18 yaş üzeri olan, nöromüsküler hastalığı olmayan, 96 saat ve üzerinde yatış beklenen 86 hasta değerlendirilmiştir (79). Takiplerinin 1'inci, 7'inci, 14'üncü günlerinde ve yoğun bakım taburculuğunda kuadriseps kas tabakası kalınlığı, rektus femoris kesit alanı, vastus intermedius flama açısı ve fasikül uzunluğu ve rektus femoris ekojenitesi ölçülmüştür. Yapılan kas ultrason ölçümleri yatış süresince önemli ölçüde azalma göstermiştir. Kas kaybının artması ile 60 günlük mortalite riski ilişkili bulunmuştur. (79). Kas fonksiyonunun kaybını önlemek için kas kütlesinin korunması önemlidir. Kritik hastalarda azot balansı ve protein alımı arasındaki ilişkiyi klinik sonuçlar üzerinde inceleyen büyük randomize çalışmaların eksikliğine rağmen (80), bu popülasyonda artan protein alımı, negatif azot dengesini önleyebilir ve kas kütlesi kaybını olumlu yönde azaltabilir (73). Bu araştırmada hem univariate hem de multivariate regresyon analizi sonucunda klinik olarak anlamlı kas kaybı gelişen hastalarda kötü prognoz riskinin arttığı belirlenmiştir. Özellikle akut kas kaybını azaltabilecek müdahalelerin kritik hasta popülasyonunda klinik sonuçları iyileştirebileceği sonucuna varılabilir. Bu nedenle özellikle bu müdahalelerle ilgili randomize-kontrollü araştırmalar yapılması hasta sonuçlarının iyileştirmesi açısından önemlidir.

6. SONUÇLAR

Günümüzdeki teknolojik gelişmeler ile yoğun bakımda takip edilen kritik hastaların tanı, takip ve tedavi yöntemleri değişmekte, gün geçtikçe hastaların sağ kalım süreci uzamaktadır. Ancak sağ kalımdaki iyileşmeler özellikle yoğun bakım ilişkili kas zayıflığı gibi bir dizi çözülmesi gereken yeni yandaş sorunlar ortaya çıkmasına yol açmıştır. Kritik hastalığın akut döneminde enerji harcaması, kalp debisi ve toplam oksijen tüketiminin artışı gibi fizyolojik durumlar iskelet kas protein katabolizmasını şiddetlendirebilmektedir. Bu durum sonucunda yoğun bakım ünitesindeki ilk 7-10 gün içinde hızlı ve ciddi akut iskelet kas kaybı görülmektedir. Yoğun bakım hastalarında kas kaybı patofizyolojisi tam olarak açıklanamamakla beraber akut kas kaybı gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen nörokritik hastalık tanılı 44 hastanın akut kas kaybını değerlendirmek için yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonraki 1. ve 10. günlerde rektus femoris kas ultrasonu ölçümü yapıldı ve 3. ile 7. günlerdeki 24 saatlik azot balansları hesaplandı. Ayrıca hastaların on gün boyunca oral, enteral ve parenteral yolla aldıkları tıbbi beslenme tedavileri kaydedildi. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki tedavisi süresince klinik sonuçları takip edildi. Yoğun bakımda takip edilen hastaların ilk on gün süresince rektus femoris kas ölçümlerinin azaldığı, hastaların büyük çoğunluğunun azot balanslarının negatifte kaldığı bulundu. Hastaların 3. gün ve 7. Gün azot balansları ile kümülatif kalori ve protein dengesi, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ayrıca hastaların 7. gün azot balansları ile yoğun bakım ünitesine başvuruındaki RF-CSA ve RF-thickness ultrason ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlendi. Hastaların yoğun bakım ünitesinden taburcu olurken Glaskow Sonuç Skoruna göre belirlenen kötü prognoz riskinin; yoğun bakım ünitesine başvuruındaki hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca hastalarda ilk on gün süresince gelişen akut rektus femoris kas kaybının kötü prognoz riskini artırdığı bulundu. Bununla beraber hastaların azot balansları ve azot balanslarında iyileşme ile prognoz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmedi. Bu sonuçlar doğrultusunda özellikle yoğun bakım

ünitesinde on günden uzun kalması beklenen nörokratik hastalarda akut kas kaybının önlenmesine yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi; hastaların prognozu açısından ciddi öneme sahiptir.

Çalışmamız gözlemsel türde bir araştırma olarak planlandığı için hastaların medikal ve tıbbi beslenme tedavilerine herhangi bir müdahale yapılmadı. Hastaların ilk azot balansı değerlendirmelerinde; negatif azot balansı olan hastalara uygun tıbbi ve beslenme tedavisi girişimi ile azot balansında iyileştirmenin olumlu klinik sonuçlarda ilişkisi olabilir. Ayrıca araştırmanın örneklem hesabı yoğun bakım hastalarında akut kas kaybının belirlenmesine yönelik yapıldığı için; azot balansının ve azot balansındaki iyileşmenin klinik sonuçlarla ilişkisinin belirlenmesinde örneklem sayısı yetersiz kalmış olabilir. Bununla beraber araştırmanın hedef popülasyonun yoğun bakım ünitesinde on günden uzun kalması beklenen nörokratik hasta olması nedeni ile hastaların koma puanları, mekanik ventilasyon desteği durumu, tıbbi ve beslenme tedavileri çok çeşitlilik göstermektedir. Çalışmanın sonuçları değerlendirilirken araştırmanın gözlemsel doğası göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle yoğun bakım ünitesindeki akut kas kaybı ve azot balansındaki kötüleşmeye yönelik risk faktörleri ve bu durumların klinik sonuçlar üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik randomize-kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Wandrag L, Brett SJ, Frost G, Hickson M. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(4):313-330.
2. Lambell KJ, King SJ, Forsyth AK, Tierney AC. Association of Energy and Protein Delivery on Skeletal Muscle Mass Changes in Critically Ill Adults: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(7):1112-1122.
3. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48-79.
4. Harmsen WJ, Ribbers GM, Zegers B, et al. Impaired muscle strength may contribute to fatigue in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Rehabil Res*. 2017;40(1):29-36.
5. Kim TJ, Park SH, Jeong HB, et al. Optimizing Nitrogen Balance Is Associated with Better Outcomes in Neurocritically Ill Patients. *Nutrients*. 2020;12(10):3137. Published 2020 Oct 14.
6. Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake!. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2619-2626.
7. Heyland DK, Weijs PJ, Coss-Bu JA, et al. Protein Delivery in the Intensive Care Unit: Optimal or Suboptimal?. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1_suppl):58S-71S.
8. Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37(1):354-396.
9. Weijs PJ, Dickerson RN, Heyland DK, Moore FA, Rugeles SJ, McClave SA. Experimental and Outcome-Based Approaches to Protein Requirements in the Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1_suppl):77S-85S.
10. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care*. 2015;30(5):1151.e9-1151.e1.151E14.
11. Souter MJ, Blissitt PA, Blosser S, et al. Recommendations for the Critical Care Management of Devastating Brain Injury: Prognostication, Psychosocial, and Ethical Management : A Position Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2015;23(1):4-13.
12. Harvey D, Butler J, Groves J, et al. Management of perceived devastating brain injury after hospital admission: a consensus statement from stakeholder professional organizations. *Br J Anaesth*. 2018;120(1):138-145.

13. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
14. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [published correction appears in *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Nov;40(8):1200]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211.
15. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321-336.
16. Sahli L, Hagenbuch N, Ballmer PE, Rühlin M, Imoberdorf R. NRS-2002 components, nutritional score and severity of disease score, and their association with hospital length of stay and mortality. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w20517. Published 2021 Jul 14.
17. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care.* 2011;15(6):R268.
18. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr.* 2016;35(1):158-162.
19. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):380-398.
20. Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr.* 2019;38(2):584-593.
21. Bendavid I, Lobo DN, Barazzoni R, et al. The centenary of the Harris-Benedict equations: How to assess energy requirements best? Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr.* 2021;40(3):690-701.
22. Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO 3rd, et al. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(3):549-557.
23. Shaw-Delanty SN, Elwyn DH, Jeejeebhoy KN, et al.. Components of nitrogen excretion in hospitalised adult patients on intravenous diets. *Clin Nutr.* 1987; 6: 257–266.
24. Dickerson RN, Tidwell AC, Minard G, Croce MA, Brown RO. Predicting total urinary nitrogen excretion from urinary urea nitrogen excretion in multiple-trauma patients receiving specialized nutritional support. *Nutrition.* 2005;21(3):332-338.

25. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):367. Published 2016 Nov 10.
26. Oshima T, Deutz NE, Doig G, Wischmeyer PE, Pichard C. Protein-energy nutrition in the ICU is the power couple: A hypothesis forming analysis. *Clin Nutr*. 2016;35(4):968-974.
27. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):637-653.
28. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):931-941.
29. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest*. 2016;150(5):1129-1140. doi:10.1016/j.chest.2016.03.045.
30. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [published correction appears in JAMA. 2014 Feb 12;311(6):625. Padhke, Rahul [corrected to Phadke, Rahul]]. *JAMA*. 2013;310(15):1591-1600.
31. Derde S, Hermans G, Derese I, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(1):79-89.
32. Batt J, Herridge MS, Dos Santos CC. From skeletal muscle weakness to functional outcomes following critical illness: a translational biology perspective. *Thorax*. 2019;74(11):1091-1098.
33. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1626-1635.
34. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015;95(3):1025-1109.
35. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E633-E645.
36. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288(22):2859-2867.
37. Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, et al. Impact of Vasoactive Medications on ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients. *Chest*. 2018;154(4):781-787.
38. Yang T, Li Z, Jiang L, Xi X. Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):187. Published 2018 Aug 3.

39. Wieske L, van Hest RM, Witteveen E, et al. Is gentamicin affecting the neuromuscular system of critically ill patients?. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):727-728.
40. Mundi MS, Patel JJ, Martindale R. Body Composition Technology: Implications for the ICU. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(1):48-58.
41. Looijaard WGPM, Molinger J, Weijs PJM. Measuring and monitoring lean body mass in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(4):241-247.
42. Kim K, Wagner WR. Non-invasive and Non-destructive Characterization of Tissue Engineered Constructs Using Ultrasound Imaging Technologies: A Review. *Ann Biomed Eng.* 2016;44(3):621-635.
43. Teigen LM, Kuchnia AJ, Mourtzakis M, Earthman CP. The Use of Technology for Estimating Body Composition Strengths and Weaknesses of Common Modalities in a Clinical Setting [Formula: see text]. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1):20-29.
44. Puthucherry ZA, Phadke R, Rawal J, et al. Qualitative Ultrasound in Acute Critical Illness Muscle Wasting. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1603-1611.
45. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):477-485.
46. Peterson CM, Thomas DM, Blackburn GL, Heymsfield SB. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI [published correction appears in *Am J Clin Nutr.* 2017 Mar;105(3):772]. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(5):1197-1203.
47. Puthucherry Z, Rawal J, Ratnayake G, Harridge S, Montgomery H, Hart N. Neuromuscular blockade and skeletal muscle weakness in critically ill patients: time to rethink the evidence?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):911-917.
48. ALPAR, Celal. Spor Sağlık Ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle UYGULAMALI İSTATİSTİK VE GEÇERLİK GÜVENİRLİK. 2016.
49. Dickerson RN, Medling TL, Smith AC, et al. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):342-351.
50. Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016 [published correction appears in *Crit Care.* 2016 Oct 24;20:347]. *Crit Care.* 2016;20(Suppl 2):94. Published 2016 Apr 20.
51. Goossens C, Marques MB, Derde S, et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(1):89-101.

52. Liu KJ, Cho MJ, Atten MJ, et al. Hypocaloric parenteral nutrition support in elderly obese patients. *Am Surg*. 2000;66(4):394-400.
53. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify?. *Am J Med*. 2006;119(2):166.e17-166.e1.66E28.
54. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-435.
55. Seres DS. Surrogate nutrition markers, malnutrition, and adequacy of nutrition support. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(3):308-313.
56. van Stijn MF, Korkic-Halilovic I, Bakker MS, van der Ploeg T, van Leeuwen PA, Houdijk AP. Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(1):37-43.
57. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32(1):39-52.
58. Oddo M, Milby A, Chen I, et al. Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(4):1275-1281.
59. DEBACKER, Julian; HART, Nicholas; FAN, Eddy. Neuromuscular blockade in the 21st century management of the critically ill patient. *Chest*, 2017, 151.3: 697-706.
60. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997-2008.
61. Puthucherry ZA, McNelly AS, Rawal J, et al. Rectus Femoris Cross-Sectional Area and Muscle Layer Thickness: Comparative Markers of Muscle Wasting and Weakness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):136-138.
62. Kangalgil M, Ulusoy H, Turan S, Oncu K. Association between skeletal muscle changes, anthropometric measurements, and clinical outcomes in critically ill trauma and surgical patients: A prospective observational study. *Nutr Clin Pract*. 2022;37(6):1326-133.
63. Parry SM, Granger CL, Berney S, et al. Assessment of impairment and activity limitations in the critically ill: a systematic review of measurement instruments and their clinimetric properties. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):744-762.
64. Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1979;3(6):452-456.

65. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(3):277-316.
66. Kreymann G, DeLegge MH, Luft G, Hise ME, Zaloga GP. The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups--a systematic review. *Clin Nutr.* 2012;31(2):168-175..
67. Stapleton RD, Jones N, Heyland DK. Feeding critically ill patients: what is the optimal amount of energy?. *Crit Care Med.* 2007;35(9 Suppl):S535-S540.
68. Javid Z, Shadnough M, Khadem-Rezaian M, et al. Nutritional adequacy in critically ill patients: Result of PNSI study. *Clin Nutr.* 2021;40(2):511-517. .
69. Yeh DD, Fuentes E, Quraishi SA, et al. Early Protein Inadequacy Is Associated With Longer Intensive Care Unit Stay and Fewer Ventilator-Free Days: A Retrospective Analysis of Patients With Prolonged Surgical Intensive Care Unit Stay. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(1):212-218.
70. Badjatia N, Monahan A, Carpenter A, et al. Inflammation, negative nitrogen balance, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2015;84(7):680-687.
71. Danielis M, Lorenzoni G, Azzolina D, et al. Effect of Protein-Fortified Diet on Nitrogen Balance in Critically Ill Patients: Results from the OPINiB Trial. *Nutrients.* 2019;11(5):972. Published 2019 Apr 28.
72. Japur CC, Monteiro JP, Marchini JS, Garcia RW, Basile-Filho A. Can an adequate energy intake be able to reverse the negative nitrogen balance in mechanically ventilated critically ill patients?. *J Crit Care.* 2010;25(3):445-450.
73. Balasubramanian S, Tran DH, Serra M, et al. Assessing calorie and protein recommendations for survivors of critical illness weaning from prolonged mechanical ventilation - can we find a proper balance?. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;45:449-453.
74. Wandrag L, Brett SJ, Frost GS, Bountziouka V, Hickson M. Exploration of muscle loss and metabolic state during prolonged critical illness: Implications for intervention?. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224565. Published 2019 Nov 14.
75. Dreydemy G, Coussy A, Lannou A, Petit L, Biais M, Carrié C. Augmented Renal Clearance, Muscle Catabolism and Urinary Nitrogen Loss: Implications for Nutritional Support in Critically Ill Trauma Patients. *Nutrients.* 2021;13(10):3554. Published 2021 Oct 11.
76. Maiden MJ, Cameron PA, Rosenfeld JV, Cooper DJ, McLellan S, Gabbe BJ. Long-Term Outcomes after Severe Traumatic Brain Injury in Older Adults. A Registry-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(2):167-177.

77. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr.* 2012;31(4):462-468.
78. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition.* 2003;19(11-12):909-916.
79. Lee ZY, Ong SP, Ng CC, et al. Association between ultrasound quadriceps muscle status with premorbid functional status and 60-day mortality in mechanically ventilated critically ill patient: A single-center prospective observational study. *Clin Nutr.* 2021;40(3):1338-1347.
80. Dickerson RN. Nitrogen Balance and Protein Requirements for Critically Ill Older Patients. *Nutrients.* 2016;8(4):226. Published 2016 Apr 18.

